

CIRCADIANE UND ULTRADIANE
RHYTHMEN DES VERHALTENS UND
DER KLINISCHEN ANFÄLLE
BEI KINDERN MIT
PETIT MAL-EPILEPSIE

Michael Hallek

*Diss
München
1986*





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554624_0044

Aus dem Institut für Soziale Pädiatrie und Jugendmedizin
der Universität München

Vorstand: Prof.Dr.med.Dr.hc. Th. Hellbrügge

CIRCADIANE UND ULTRADIANE RHYTHMEN DES
VERHALTENS UND DER KLINISCHEN ANFÄLLE
BEI KINDERN MIT PETIT MAL-EPILEPSIE

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Michael Hallek
aus
München

München 1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. Th. Hellbrügge

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 16.01.1986

INHALTSVERZEICHNIS

I.	Einleitung	1
II.	Literaturübersicht	3
1.	Was ist die Chronobiologie?	3
1.1.	Definition und historischer Abriß	3
1.2.	Die drei Grundprobleme der Biologie	3
1.3.	Die Charakterisierung eines biologischen Rhythmus	4
1.4.	Definitionen und Eigenschaften biologischer Rhythmen	7
2.	Die Entwicklung einer Circadianperiodik beim Kind	10
3.	Die kindlichen Epilepsien	16
3.1.	Die Klassifikation der Epilepsien	17
3.2.	Die altersgebundene Petit mal-Epilepsien des Kindesalters	17
3.2.1.	Blitz-Nick-Salaam-Krämpfe	18
3.2.2.	Myoklonisch-astatischen Petit mal fokaler Genese	19
3.2.3.	Pyknoleptische Absenzen	20
4.	Biologische Rhythmen und Epilepsie	21
4.1.	Veränderungen des Schlafes der Epileptiker	22
4.2.	Einfluß des Schlafes und seiner verschiedenen Stadien auf epileptische Entladungen	24
4.2.1.	Generalisierte Anfälle	24
4.2.2.	Fokale Anfälle	26
4.3.	Circadiane und ultradiane Rhythmen der Epilepsien	26
III.	Methodik	30
1.	Die Patienten	30
2.	Die Datenerhebung	33

2.1.	Die Beobachtung der Kinder	33
2.2.	Die EEG-Aufzeichnung	39
3.	Die Datenanalyse	42
3.1.	Die Zusammenfassung (Reduktion) der Daten	42
3.1.1.	Verhaltensdaten	42
3.1.2.	EEG-Daten	42
3.2.	Die eigentliche Datenanalyse	46
3.2.1.	Das Chronogramm	46
3.2.2.	Die Single Cosinor-Methode	46
3.2.3.	Der Rhythmustendenzkoeffizient	50
IV.	Ergebnisse	54
1.	Einzel-Verhaltensprofile der Kinder	54
	Zusammenfassende Bemerkungen zu den Einzel-Verhaltensprofilen	76
2.	Der Einfluß der Epilepsie auf circadiane und ultradiane Rhythmen	77
3.	Der Einfluß der anticonvulsiven Therapie auf circadiane und ultradiane Rhythmen	86
4.	Der Einfluß des Alters auf circadiane und ultradiane Rhythmen	93
5.	Der Einfluß des Geschlechts auf circadiane und ultradiane Rhythmen	97
6.	Epileptische Petit mal-Anfälle - ein rhythmisches Phänomen?	99
V.	Diskussion	107
1.	Diskussion der Methodik	107
2.	Diskussion der Resultate	110
VI.	Zusammenfassung	120
VII.	Literatur	123
VIII.	Anhang	136
	Danksagung	153
	Lebenslauf	154

I. EINLEITUNG

"Lesen ohne Liebe, Wissen
ohne Ehrfurcht, Bildung ohne
Herz ist eine der schlimmsten
Sünden gegen den Geist."

Hermann Hesse

Die Untersuchung und Beschreibung biologischer Rhythmen erlebte vor allem in den letzten zwanzig Jahren einen erstaunlichen Aufschwung; Mediziner und Biologen begannen allmählich, sich auf breiter Basis mit den zeitlichen Strukturen naturwissenschaftlicher Phänomene zu befassen. Und selbst in der breiten Öffentlichkeit hat der Aspekt der Rhythmizität in Gestalt der bisweilen beinahe kulthaft verehrten "Biorhythmen" seinen Platz gefunden und Aufsehen erregt, wenngleich diese mit naturwissenschaftlicher Betrachtungsweise nichts gemein haben.¹⁾

Obwohl bereits im Altertum Gelehrte wie HIPPOKRATES und ARISTOTELES sich mit biologischen Rhythmen beschäftigten, wurden diese erst in jüngster Zeit systematisch und wissenschaftlich untersucht. In den zurückliegenden vierzig Jahren entwickelten Forscher wie J. ASCHOFF und E. BÜNNING in Deutschland, C. PITTEDRIGH und F. HALBERG in den USA und A. REINBERG in Frankreich eine neue, eigenständige Methodologie zur exakten Beschreibung rhythmischer Phänomene. Dank dieser Methoden der Datenerfassung und -analyse (für einen Überblick siehe REINBERG & SMOLENSKY 1983) gelang es beispielsweise, für die Anwendung von Methylprednisolon die optimale Tageszeit zu bestimmen, zu der sich in idealer Weise die maximale Wirksamkeit mit der minimalen Toxizität kombiniert (REINBERG et al. 1974), oder auf verblüffende Weise die Tagesrhythmik von stereotypen Verhaltensweisen bei geistig behinderten Kindern zu demonstrieren (MEIER-KOLL 1979).

Ausgerüstet mit dieser Methodologie, die teilweise noch durch eigene, neu entwickelte Techniken ergänzt wurde, und ermuntert durch die erfolgreiche chronobiologische

¹⁾ Der Terminus "Biorhythmen" wird von Chronobiologen gemieden, seit ihm von zumeist unseriösen astrologischen Prognostikern völlig unzureichende und unannehmbar Definitionen gegeben wurden. Die biorhythmischen "Vorhersagen" dieser geschäftstüchtigen Leute entbehren einer wissenschaftlichen Grundlage (REINBERG & SMOLENSKY 1983).

Forschung der letzten Jahrzehnte, stellten wir uns bei der Projektierung der vorliegenden Arbeit die folgenden Fragen:

1. Existieren im Verhalten epileptischer Kinder rhythmische Phänomene, und wenn ja, welche Merkmale weisen sie auf und wie unterscheiden sie sich von Verhaltensrhythmen gesunder Kinder gleichen Alters?
2. Sind (rhythmische) Tagesschwankungen in der Anfallsinzidenz der untersuchten epileptischen Patienten vorhanden?
3. Lassen sich aus den so gewonnenen Erkenntnissen Konsequenzen ableiten, die eventuell für die Therapie der kindlichen Epilepsie (etwa durch eine gezielte, tageszeitlich abgestimmte "rhythmische" Applikation von anticonvulsiven Medikamenten) oder für deren Diagnostik von praktischem Nutzen wären?

Bevor in den Kapiteln IV. und V. eine Antwort auf diese Fragen versucht wird, soll in Kapitel II, eine kurze Einführung in die Thematik gegeben und in Kapitel III. die Methodik dieser Studie erläutert werden.

II. Literaturübersicht

I. Was ist die Chronobiologie?

I.1. Definition und historischer Abriß

Die Chronobiologie ist eine junge Wissenschaft, die sich mit der Untersuchung, Beschreibung und Erklärung biologischer Rhythmen auf den verschiedenen Ebenen der belebten Natur beschäftigt. Der GROSSE BROCKHAUS definiert sie als "Wissenschaft von den zeitlichen Gesetzmäßigkeiten des Ablaufes der Lebensprozesse."

Wie bereits erwähnt, wurden biologische Rhythmen bereits im Altertum beschrieben (HIPPOKRATES, ARISTOTELES). Die Naturwissenschaften wendeten sich diesem Gebiet erst in jüngster Zeit zu. Seit den fünfziger Jahren erfuhr die Chronobiologie einen ungeahnten und rapiden Aufschwung, der ohne die Vorarbeit großer Forscher wie E. BÜNNING (Deutschland), N. KLEITMAN (USA), Ch. KAYSER und Ch. BENOIT (Frankreich), um nur einige wichtige Personen herauszugreifen, undenkbar wäre. Nach 1950 entwickelte sich die Chronobiologie dank der Arbeit mehrerer Schulen, namentlich der von F. HALBERG in Minnesota (USA), A. REINBERG in Paris (Frankreich) und J. ASCHOFF in Erling-Andechs (Deutschland). Sie schufen vor allem eine eigene chronobiologische Methodologie, die heute für alle Wissenschaftler, die sich mit diesem Gebiet befassen, ein unentbehrliches Instrumentarium ist.

I.2. Die drei Grundprobleme der Biologie

Die Biologie beschäftigt sich, vereinfacht gesagt, mit drei fundamentalen Fragen: wo?, wie? und wann? In der Anfangszeit der naturwissenschaftlichen Biologie sorgten Disziplinen wie die exakte Anatomie und die Mikroanatomie und, in den letzten Jahrzehnten, die Genetik für die Aufklärung der Bedeutung vieler topographischer Strukturen (Frage wo?). Die Physiologie und die Biochemie bemühen sich hingegen um das Verständnis grundlegender Mechanismen in lebenden Organismen (Frage wie?).

Dennoch liefern diese Disziplinen lediglich Einzelaspekte zum Verständnis lebender Organismen, lassen sie doch die zeitliche Dimension völlig außer Betracht. Letztere wurde lange Zeit leider sehr vernachlässigt. Sicher ist das unter anderem darauf zurückzuführen, daß die Berücksichtigung zeitlicher Komponenten in der Biologie und Medizin meist zu einem beträchtlichen methodischen Mehraufwand führt: es ist eben ein Unterschied, ob eine Blutentnahme zur Bestimmung eines Medikamentenspiegels nur ein- oder zweimal täglich durchgeführt werden muß oder mehrmals, zur Erfassung von Tagesschwankungen.

Wie wichtig jedoch die Beachtung zeitlicher Strukturen sein kann, soll ein kurzes Beispiel veranschaulichen: Bei der Beobachtung der Glykogensynthese in der Leberzelle stand man lange Zeit vor einem Rätsel; man kannte zwar den Ort der Glykogensynthese, nämlich das Zytoplasma dieser Zellen, und den genauen Stoffwechselweg der Glykogenese, fand aber in verschiedenen Leberschnittpräparaten unerklärlicherweise immer wieder Zellen, die überhaupt kein Glykogen enthielten. Erst unter Einbeziehung des zeitlichen Aspekts gelang es 1965 H. von MAYERSBACH dieses Rätsel zu lösen: er analysierte Leberschnittpräparate von Ratten, die zu verschiedenen Tageszeiten entnommen waren. Dabei sah er, daß die Leberzellen in der Aktivitätsphase der Ratten Glykogen synthetisierten und in der Ruhephase ihre Glycogenspeicher entleerten. Somit war erklärt, weshalb beispielsweise ein menschliches histologisches Leberpräparat am Abend volle und am Morgen leere Glycogenspeicher zeigte.

Unter diesem Aspekt betrachtet, erfüllt die Chronobiologie die Aufgabe einer zeitlich orientierten Anatomie (REINBERG 1978) im Gegensatz zur (traditionellen) topographischen Anatomie. Es ist dabei zu betonen, daß sich die Aspekte wo?, wie? und wann? selbstverständlich nicht ausschließen, sondern sich gegenseitig ergänzen und häufig schließlich erst in ihrer Synthese die Beantwortung der vierten und gleichzeitig grundlegenden Frage nach dem Warum biologischer Vorgänge ermöglichen.

1.3. Charakterisierung eines biologischen Rhythmus

Die Charakterisierung von biologischen Rhythmen kann unter anderem durch die Anpassung einer mathematischen Periodenfunktion an eine beliebige, auf der Zeitachse

aufgetragene Serie experimenteller Daten erfolgen. Obwohl es inzwischen zahlreiche andere Möglichkeiten zur Beschreibung biologischer Rhythmen gibt, möchte ich mich an dieser Stelle auf diese Methode, die Cosinor genannt wird, beschränken, weil sie am häufigsten angewandt wird. Sie wurde von HALBERG (1972) vorgeschlagen und erlaubt mittels der Technik der kleinsten Quadrate, diejenige Sinusfunktion zu ermitteln, welche sich an die Kurve der experimentell gewonnenen Daten am besten angleicht. Auf diese Weise erhält man eine Reihe von Parametern, die die Schwingungen einer experimentellen Datenmenge beschreiben (s. Abb. 1):

- Die Periode τ : bezeichnet den Zeitraum, der regelmäßig die gleichartigen Abschnitte einer Schwingung voreinander trennt (Beispiel: $\tau \approx 24$ h für einen circadianen, d.h. ungefähr einer Erdumdrehung folgenden Rhythmus).

- Die Acrophase ϕ : darunter versteht man den höchsten Punkt oder die Spitze einer rhythmischen Schwankung für eine vorgegebene Periode. Für einen circadianen Rhythmus wird ϕ in Stunden und Minuten in Bezug auf eine Referenzphase (meist Mitternacht = 0.00 h) angegeben. Die Acrophase kann aber auch in Winkelgraden angegeben werden. Das Gegenteil der Acrophase ist die Bathyphase (oder tiefster Punkt oder Tal einer Schwingung).

- Die Amplitude A: bezeichnet die Hälfte des Gesamtausschlags einer Schwingung für eine vorgegebene Periode. Die Methode des Cosinor erlaubt die Widerlegung der Nullhypothese, daß die Amplitude einer angenommenen Schwankung gleich Null ist ($p < 0.05$) und beweist somit die Existenz eines Rhythmus.

- Der Mesor M: ist der Mittelwert der angepaßten Sinusfunktion. Für Daten gleichen zeitlichen Abstandes ist der Mesor gleich dem Mittelwert der experimentellen Datenmenge.

Die mathematische Funktion, die den Rhythmus beschreibt, lautet:

$$Y_t = M + A \cdot \cos(\omega \cdot t + \phi);$$

mit t = Zeit,

ω = Winkelgeschwindigkeit,

M = Mittelwert oder Schwingungsachse,

ϕ = Phase.



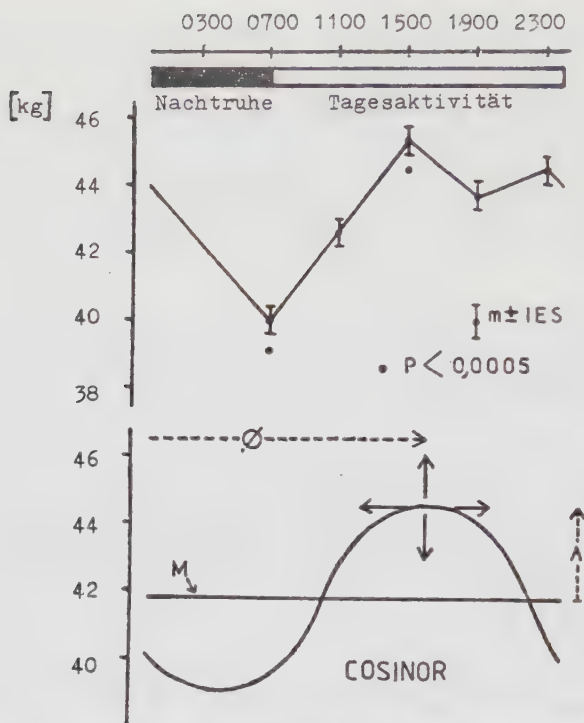


Abb. 1 - Beispiel für die Analyse eines biologischen Rhythmus mittels eines Chronogramms (oben) und der Cosinor-Methode (unten).

Dargestellt ist der circadiane Rhythmus der Muskelkraft der rechten Hand, gemessen unter standardisierten Bedingungen. Jeder Meßpunkt entspricht dem Mittelwert (m) dreier aufeinanderfolgender Messungen (Einheit kg). Neun gesunde Erwachsene dienten als Versuchspersonen. Sie waren durch eine Tagesaktivität von 0700 bis 2300 Uhr und eine Nachtruhe von 2300 bis 0700 Uhr synchronisiert.

Die Mittelwerte der experimentell gewonnenen Daten ($\pm ES$ = Standardabweichung), die zu festen Uhrzeiten erhoben wurden (0700, 1100, 1500, 1900, 2300), sind oben auf der Zeitachse aufgetragen: Chronogramm. Dabei erscheint ein Maximum der Handmuskelfkraft gegen 1500 Uhr und ein Minimum gegen 700 Uhr.

Die gleichen Daten wurden der Cosinor-Analyse unterzogen (unten). Gibt man die Periode (τ) = 24 Stunden vor, so errechnet sich in diesem Beispiel ein circadianer Rhythmus mit einer Wahrscheinlichkeit $p < 0,005$. Das heißt A , die Amplitude, ist mit einer Wahrscheinlichkeit größer als 99.5% verschieden von null. A = Amplitude; ϕ = Acrophase (gegen 16.00 Uhr); M = Mesor (41.8 kg); Pfeile = Vertrauensgrenzen für ϕ und A .
Modifiziert nach A. REINBERG (1978).

Rhythmen mit einer Periode τ , welche ungefähr 24 Stunden beträgt, werden nach einem Vorschlag HALBERGs circadiane Rhythmen ($\tau = 24 \pm 4$ h) genannt, Rhythmen mit einer höheren Frequenz bzw. kleineren Periode ultradian ($\tau < 20$ h) und Rhythmen mit einer längeren Periode infradian ($\tau > 28$ h). Weiterhin lassen sich Wochenrhythmen (circaseptan), Monatsrhythmen wie der Menstruationszyklus der Frau (circamensuell) und Jahresrhythmen (circannuell) unterscheiden. Circahemidiane Rhythmen sind ultradiane Rhythmen mit einer Periode von 12 Stunden. Siehe dazu auch Tabelle 1.

1.4. Definition und Eigenschaften biologischer Rhythmen

Biologische Rhythmen besitzen eine Reihe von Eigenschaften, die im folgenden kurz dargestellt werden:

- a) die genetische Kontrolle: Biologische Rhythmen sind genetisch determinierte Merkmale. Als erstes gelang es 1935 BÜNNING, dies durch Selektionsexperimente beim Phaseolus multiflorus nachzuweisen, von dem er zwei Klone herstellte, die eine unterschiedliche Periodizität von 23 bzw. 26 Stunden besaßen. Durch nachfolgende Kreuzungsexperimente zeigte er, daß diese Rhythmuseigenschaften nach den klassischen Mendelschen Gesetzen an die nächsten Generationen weitergegeben werden. Beim Menschen kommen indirekte Beweise für die Erbllichkeit biologischer Rhythmen aus der Zwillingsforschung: man fand, daß circadiane Rhythmen monozygoter Zwillinge sich sehr ähneln, während sie bei dizygoten Zwillingen deutlich differieren (BARCAL et al. 1968; REINBERG et al. 1985).
- b) Die Persistenz in Abwesenheit von Zeitinformation: Biologische Rhythmen persistieren in Abwesenheit jedweder zeitlichen Information, wie Isolationsversuche des Menschen in Höhlen oder in eigens dafür geschaffenen "Bunkern" bewiesen (HALBERG 1967; REINBERG 1970; ASCHOFF 1978).
- c) Die Existenz von Oszillatoren (Synonyma: Pacemaker, biologische Uhren): Jedes Biosystem, jeder Organismus scheint einen oder mehrere Oszillatoren zu besitzen, die untereinander gekoppelt und hierarchisiert sind. Diese Oszillatoren gelten als die

Tabelle 1 - Das Spektrum der biologischen Rhythmen des Menschen

Beispiel	Ultradianer Rhythmus ($\tau < 20$ h)	Circadianer Rhythmus ($20 \text{ h} \leq \tau \leq 28 \text{ h}$)	Infradianer Rhythmus ($\tau > 28 \text{ h}$)
Radialispuls	1 s (K, F, M)	24 h (K, F, M)	1 J. (K, F, M)
Temperatur (oral, rectal)	1 Min. (M, digital!)	24 h (K, F, M)	30 d (F) 7 d und 1 J. (F, M)
Cortisolplasmaspiegel	45 u. 90 Min. (K, F, M)	24 h (K, F, M)	30 d (F) und 1 J. (M)
Testosteronplasmaspiegel	90 Min. (M)	24 h (M)	1 J. (M)
Sexualverhalten	8 h (M)	24 h (M)	1 J. (F, M)
Nahrungsaufnahme	3 h (K, F, M)	24 h (K, F, M)	

τ = Periode in s (Sekunden), Min. (Minuten), h (Stunden), d (Tagen) und J. (Jahren).
 Frequenz = $1/\tau$. K = Kinder, F = erwachsene Frauen, M = erwachsene Männer.
 Nach A. REINBERG (1981).

eigentlichen Erzeuger oder Generatoren von biologischen Rhythmen. Bei Säuglingen gelang es, einige Oszillatoren neuroanatomisch zu identifizieren: die physikalische oder neurotonische Hemmung des Nucleus suprachiasmaticus (NSC) führt zum Verschwinden neurohormonaler circadianer Rhythmen; d.h. die circadianen Schwankungen der Plasmaspiegel von adrenocorticotropem Hormon (ACTH), Thyreosidea stimulierendem Hormon (TSH) und Prolaktin sind anschließend nicht mehr vorhanden. (FULLER et al. 1981; MOORE 1980; KRIEGER 1979; SUDA et al. 1979; SZAFARCZYK et al. 1981). Jedoch persistieren sowohl ultradiane als auch circadiane Rhythmen anderer physiologischer Funktionen (Schlafen und Wachen, Essen und Trinken, Körpertemperatur). Sie sind folglich vom Oszillator NSC unabhängig. Auch die Epiphyse scheint eine Bedeutung für neuronendokrine Rhythmen zu besitzen (REINBERG & SMOLENSKY 1983).

Um seine Oszillatoren oder "inneren Uhren" nach der Umwelt zu "stellen", bedient sich der Organismus einiger Signale aus seiner Umgebung (Licht-Dunkel-Wechsel, Geräuschpegelschwankungen etc.). Diese Signale heißen

d) Zeitgeber oder Synchronisatoren. Sie beeinflussen die biologischen Rhythmen. Für viele Lebewesen ist der Wechsel von Licht und Dunkel der stärkste Zeitgeber. Andere Zeitgeber sind sozio-ökologischer Natur: Verfügbarkeit von Nahrung bei bestimmten Tierarten, soziale Kontakte beim Menschen. Bei letzterem stellen diese den stärksten Zeitgeber dar (HALBERG 1969; APFELBAUM et al. 1969; ASCHOFF et al. 1971). Dabei ist wichtig zu betonen, daß ein Zeitgeber niemals einen Rhythmus schaffen kann. Er kann lediglich die Periodik des Organismus und damit eigentlich seine Oszillatoren in gewissen Grenzen beeinflussen. So ist beispielsweise eine Änderung der menschlichen Tagesperiodik auf 28 Stunden noch möglich, nicht aber auf mehr als 30 oder weniger als 21 Stunden (ASCHOFF 1978; SIMPSON et al. 1970).

e) Der individuelle Charakter: Die biologischen Rhythmen mit ihrer Verteilung von Acrophasen und Bathyphasen, ihrem Mesor und ihrer Amplitude, sind sowohl für einzelne Arten (Unterschiede zwischen einzelnen Tierspezies (REINBERG & GHATA 1978), als auch für einzelne Individuen einer Art (Unterschiede zwischen einzelnen Menschen oder zwischen den verschiedenen genetischen Klonen des *Phaseolus multiflorus*) charakteristisch (BARCAL et al. 1968; REINBERG et al. 1985). Diese interindividuellen Unterschiede gelten unabhängig von der betrachteten Periode.

2. Die Entwicklung einer Circadianperiodik beim Kind

Beim menschlichen Neugeborenen herrschen zunächst ultradiane Rhythmen vor. In der Folgezeit werden die verschiedenen physiologischen Funktionen nacheinander und unabhängig voneinander circadian organisiert. Daher muß die chronobiologische Untersuchung des Verhaltens und physiologischer Variablen im Kindesalter einige wichtige Unterschiede zum Erwachsenen berücksichtigen, die mit der Reifung des kindlichen Organismus zusammenhängen.

Das Konzept einer Ontogenese der circadianen Rhythmen beim Menschen wurde von KLEITMAN und ENGELMANN (1953) begründet, die die Physiologie des kindlichen Schlaf-Wach-Verhaltens untersuchten. Ihre Resultate wurden durch Arbeiten von HALBERG (1960), PARMELEE (1961) und MEIER-KOLL (1979) nachhaltig bestätigt.

Die Abbildung 2 macht deutlich, daß eine circadiane Periodik des Schlaf-Wach-Verhaltens erst nach einigen Lebenswochen auftritt. In diesen Studien wurden die Säuglinge nur auf eigenes Verlangen gefüttert und nicht etwa zum Füttern geweckt (self-demand-feeding). So konnten sie ihren Tagesablauf selbst gestalten. Die Resultate dieser Autoren zeigen, daß alle Kinder innerhalb von Wochen einen circadianen Schlaf-Wach-Rhythmus annehmen, es jedoch große individuelle Unterschiede gibt (KLEITMAN und ENGELMANN nach 16 Wochen; HALBERG: 7 - 8 Wochen; PARMELEE: 10 Wochen; MEIER-KOLL: 14 - 23 Wochen).

Die ursprüngliche Hypothese, nach der der gesamte menschliche Organismus in den ersten Lebenswochen eine vollständige circadiane Synchronisation erführe, wurde nach der Veröffentlichung der Resultate von HELLBRÜGGE und Mitarbeitern (1965) fallengelassen. Diese untersuchten mehrere physiologische Parameter von Neugeborenen systematisch. Sie konnten zeigen, daß die taktile Sphäre als erste eine circadiane Periodik annimmt: die Schwankungen des elektrischen Hautwiderstandes werden bereits in der ersten Lebenswoche circadian; dieser Rhythmus zeigt bereits in der zweiten Lebenswoche eine große Amplitude. Ein zusätzliches Gewicht erhielten diese Ergebnisse durch die Untersuchungen COOPERS (1939), der feststellte, daß bei Neugeborenen ab der zweiten Lebenswoche eine circadiane Periodik epidermaler Mitosen (Präputialhaut) existiere (siehe Abb. 3).

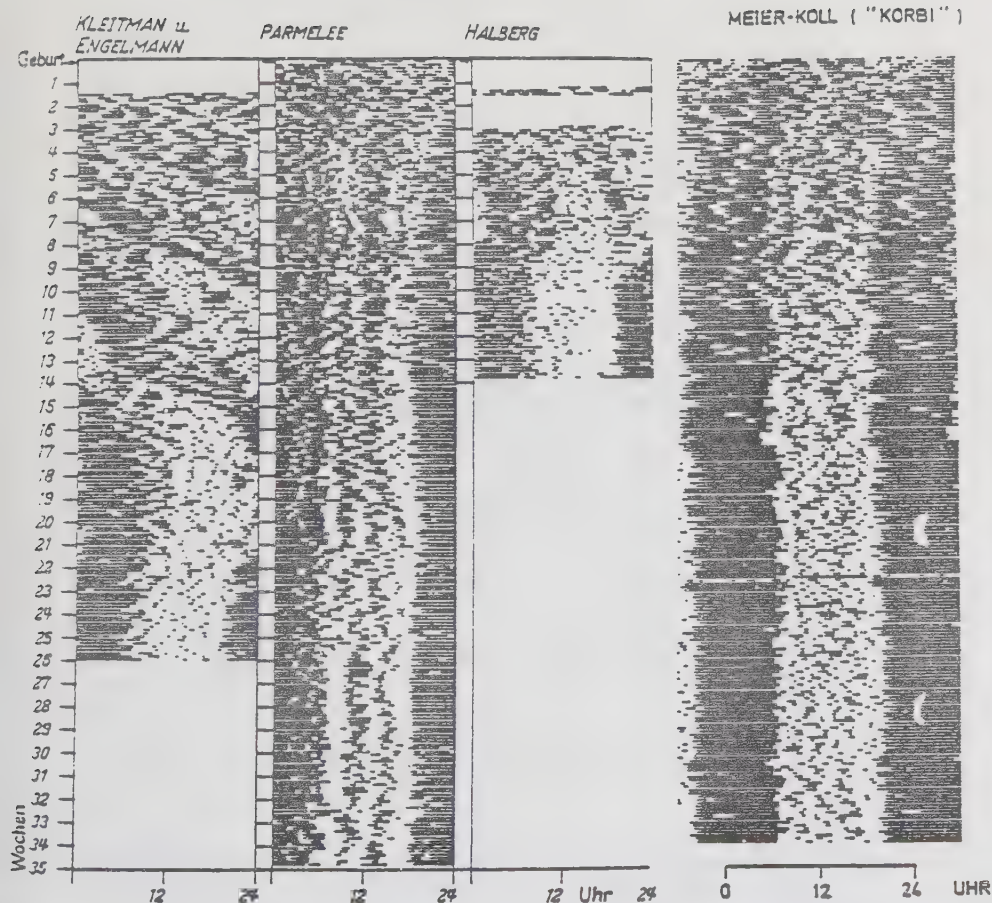


Abb. 2 - Vergleichende Gegenüberstellung der Zeitkarten des spontanen Schlaf-Wach-Verhaltens von vier Säuglingen.

Nach Beobachtungen von KLEITMAN und ENGELMAN (1953), PARMELEE (1961), HALBERG (1960) und MEIER-KOLL (1979). Schwarze Balken bedeuten Schlafphasen, weiße Intervalle Wachphasen. Zusammen- gestellt aus MEIER-KOLL (1979).

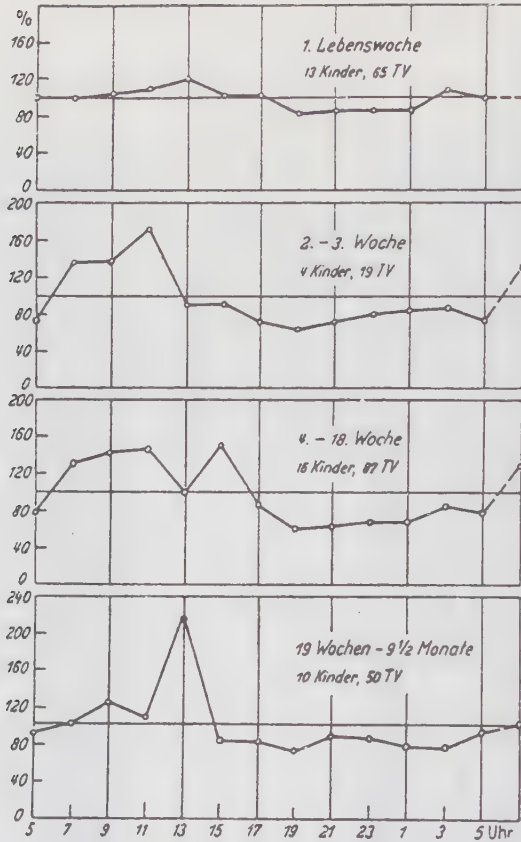


Abb. 3 - Entwicklung einer Circadianperiodik des elektrischen Hautwiderstandes beim Säugling.

Die Resultate sind als prozentuale Schwankung um einen Mittelwert (= 100 %) ausgedrückt. Schon in der ersten Lebenswoche zeigt sich eine 24-Std.-Periodik, die in der 2.-3. Lebenswoche noch deutlicher wird. TV = Tagesverläufe, die beobachtet wurden. Nach HELLBRÜGGE (1965).

Andere physiologische Variablen wie das Schlaf-Wach-Verhalten (siehe oben und Abb. 2), die Rektaltemperatur und der Puls entwickeln später, zwischen der zweiten und vierten Woche, eine circadiane Periodik (HELLBRÜGGE 1979, siehe Tabelle 2).

Und auch die Einzelfunktionen ein- und desselben Organs, wie der Niere, haben circadiane Rhythmen, die nicht zur gleichen Zeit manifest werden (HELLBRÜGGE 1979): so besteht gegen Ende der zweiten Woche bereits eine circadiane Periodik der Urinproduktion und der Ausscheidung von Natrium und Kalium; die Phosphat- und Kreatininausscheidung der Niere folgen erst gegen Ende des zweiten Lebensjahres und die Kreatinin- und Chlorexkretion sogar noch später.

Tabelle 2 - Lebensalter beim erstmaligen Auftreten von signifikanten Tag-Nacht-Unterschieden physiologischer Variablen beim menschlichen Neugeborenen.

Physiologische Funktion	Tag-Nacht-Unterschiede	
	wahrscheinlich signifikant	statistisch signifikant
Elektrischer Hautwiderstand		1. Woche
Schlafen und Wachen		2.-3. Woche
Körpertemperatur		2.-3. Woche
Pulsfrequenz		4.-20. Woche
Ausscheidung von Urin	2.-3. Woche	4.-20. Woche
Natrium ⁺		4.-20. Woche
Kalium ⁺		4.-20. Woche
Phosphat ⁺		16.-22. Monat
Kreatin ⁺		16.-22. Monat
Kreatinin ⁺	16.-22. Monat	
Chloriden ⁺	16.-22. Monat	

⁺ = im Urin

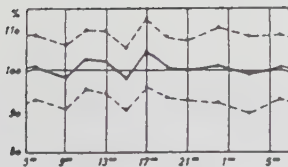
Nach Hellbrügge (1979), mit Modifikationen.

Die Untersuchung des Radialispulses liefert ein weiteres Beispiel der Ontogenese von Rhythmen. Seine 24-Stunden-Periodik wird zwischen der sechsten und der achten Lebenswoche erkennbar, anschließend vergrößert sich noch die Amplitude dieses Rhythmus (siehe Abbildung 4). Ganz ähnliche Phänomene beobachtet man bei der Gesamtheit aller bisher untersuchten physiologischen Variablen: die Amplituden der circadianen Rhythmen nehmen mit dem Lebensalter zu, die Acrophasen nähern sich schrittweise denen der Erwachsenen.

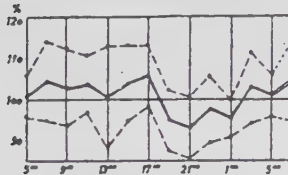
Die biologischen Rhythmen ändern sich also in den ersten Lebensjahren beträchtlich: zunächst herrschen ultradiane Rhythmen vor; sie machen allmählich circadianen Rhythmen Platz. Manche Organe sind bereits an eine 24-Stunden-Periodik adaptiert, andere noch nicht. Manche Funktionen scheinen am Anfang sogar überhaupt keine Rhythmik zu besitzen. Diesen Zustand hat HELLBURG 1967 mit dem Begriff der physiologischen Dyssynchronisation umschrieben, in der das Neugeborene sich in den ersten Wochen befindet und die erst nach und nach in eine Synchronisation mit den 24 Stunden eines Tages bzw. mit der Erdumdrehung umgewandelt wird.

Die Verdrängung ultradianer Rhythmen durch circadiane ist jedoch nie ganz vollständig. So beobachtet man selbst beim Erwachsenen ultradiane Rudimente wie die REM-Schlafphasen (rapid eye movement, auch paradoxer Schlaf genannt), die im Wachzustand ihre Fortsetzung in dem von KLEITMAN (1969) so genannten Basic Rest Activity Cycle finden, welcher eine Periode von $1,7 \pm 1$ h besitzt (HALBERG 1980; die Angaben der einzelnen Autoren sind hierzu unterschiedlich).

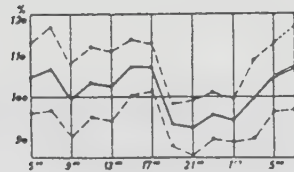
Offensichtlich hängt die Ontogenese circadianer Rhythmen beim Menschen von der Reifung des Organismus ab. Einerseits spielt dabei wahrscheinlich die Reifung der Sinnesorgane und der entsprechenden corticalen Projektionszentren (akustische, optische, taktile Sphären) eine Rolle, andererseits die Reifung circadianer Oszillatoren. Der Tastsinn bzw. die taktile Sphäre reift dabei zuerst. Folglich dominiert in den ersten Wochen die taktile Empfindung der Haut und der Schleimhäute als Zeitgeber; die periodischen Pflegemaßnahmen (wie Wickeln, Füttern, Baden etc.) erhalten somit eine zusätzliche Bedeutung, sie fungieren als Synchronisator. Aus diesem Grund findet man in der Haut am frühesten eine circadiane Periodik.



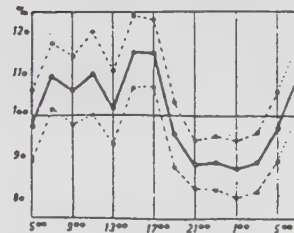
Age : 1-3 semaines
(369 cycles de 24 heures)



Age : 6-18 semaines
(74 cycles de 24 heures)



Age : 5-8 mois
(35 cycles de 24 heures)



Age : 11-21 mois
(71 cycles de 24 heures)

Abb. 4 - Entwicklung einer Circadianperiodik der Pulsfrequenz beim Kind.

Angegeben sind die Pulsfrequenzwerte in % des 24-Stunden-Mittelwertes. Zwischen der ersten und dritten Lebenswoche existiert keine 24-Stunden-Periodik. Sie tritt erstmals um die sechste Lebenswoche auf, ihre Amplitude nimmt in der Folgezeit noch beträchtlich zu. Mit 11 bis 21 Monaten ähnelt die circadiane Schwingung bereits der des Erwachsenen (mit einem Minimum gegen 0100 h). Nach HELLBRÜGGE (1968).

Ab dem zweiten Monat, nach der Reifung der optischen und akustischen Bahnen, gewinnen der Licht-Dunkel-Wechsel, der Geräuschpegel der Umwelt und auch differenziertere Erkennungsmuster (Blicke, Sprache) zunehmend an Bedeutung. Eine stabile circadiane Periodik kann sich nun entwickeln, wobei dies nicht in allen Organen gleichzeitig geschieht. Mit den neuralen Reifungsprozessen geht also eine "rhythmische" Reifung einher.

Diese Kenntnisse über die Entwicklung einer Tagesperiodik lassen uns nun besser verstehen, weshalb ein Mangel an Zeitgebern schlimme Folgen nach sich ziehen kann. Ein solcher Mangel entsteht zum einen durch zu geringes Reizangebot (Beispiele: Deprivation, Hospitalismus), zum anderen durch zu geringe Registrierung von Umweltreizen (Beispiele: cerebrale Schädigung, Taubheit, Blindheit). Dadurch kommt es zur Verlangsamung oder gar Verhinderung der zeitlichen Organisation des Organismus und infolgedessen zur Beeinträchtigung der geistigen Entwicklung des Kindes, welches im Zustand der Dyssynchronisation verbleibt.

3. Die kindlichen Epilepsien

Das Wort Epilepsie kommt aus dem Griechischen und bedeutet soviel wie Fallsucht. Man versteht darunter eine unterschiedlich verursachte, generalisierte oder partielle Energieentladung des menschlichen Gehirns, welche Krankheitswert besitzt. Dabei handelt es sich nach heutiger Auffassung nicht um eine einzige Krankheit, sondern um Krankheitsbilder äußerst verschiedener Ausprägung und Genese. Manche Autoren schlagen daher vor, von den "Epilepsien" zu sprechen (DOOSE 1980).

Da die Epilepsien in beinahe jedem Neurologie-Lehrbuch ausführlich behandelt werden und zum medizinischen Allgemeinwissen zählen, soll hier nur kurz auf allgemeine Einteilungsprinzipien der Epilepsien und anschließend etwas genauer auf die in dieser Studie untersuchten Epilepsieformen eingegangen werden.

3.1. Die Klassifikation der Epilepsien

Eine allgemeingültige oder allumfassende Einteilung der Epilepsien gibt es nicht. Hingegen fehlt es gewiß nicht an Versuchen dazu; von diesen konnte sich jedoch keiner ganz durchsetzen (MASLAND 1974), alle erfassen letztlich nur Teilaspekte der Epilepsien.

Man kann zunächst zwischen partiellen und generalisierten Epilepsien unterscheiden. Bei ersteren ist nur ein Teil des Gehirns von den pathologischen Vorgängen betroffen, bei letzteren der gesamte Cortex. Die Generalisierung eines epileptischen Anfalls kann von vorneherein vorhanden sein (primär generalisierte Anfälle) oder von einem Herd ausgehend entstehen (sekundär generalisierte). Eine weitere Einteilung ist hinsichtlich der Ursache möglich: symptomatische Epilepsien mit faßbarer, organischer Grunderkrankung, die auslösend für die Epilepsie sind, im Gegensatz zu idiopathischen Epilepsien ohne eine solche Ursache. Allerdings ist diese Unterteilung umstritten, da Ursachen von Epilepsien oft nur ungenau und begrenzt erfaßbar sind.

Die Einteilung in Grand mal-Anfälle und Petit mal-Anfälle ist weitgehend klinisch und symptomatologisch zu verstehen. Der Grand mal-Anfall bezeichnet ein meist unvermittelt beginnendes Geschehen, dem nur selten Vorboten oder eine Aura vorangehen. Er gliedert sich in eine tonische und eine klonische Phase. Für die Zeit des Anfalls und einen unterschiedlich langen Zeitraum danach besteht Bewußtlosigkeit; der postiktale Schlaf- oder Verwirrheitszustand geht allmählich in ein normales Bewußtsein über. Für den Anfall und die postiktale Phase besteht eine Amnesie. Das hauptsächliche Unterscheidungsmerkmal zum Petit mal ist dessen völliges oder teilweises Fehlen motorischer Krampferscheinungen. Auch bei ihm kommt es zur Bewußtseinstörung.

Weitere Ordnungskriterien für Epilepsien sind das Alter, die elektroenzephalographischen Merkmale und die Verlaufsform der Epilepsie.

3.2. Die altersgebundenen Petit mal-Epilepsien des Kindesalters

Wie schon der Name andeutet, handelt es sich hierbei um die zu einem bestimmten Lebensalter auftretenden Petit mal-Epilepsien des Kindes. Die einzelnen Personen

ergeben das sogenannte Petit mal-Quartett: (1) die Blitz-Nick-Salaam-Krämpfe, (2) der myoklonisch-astatische Petit mal, (3) die pyknoleptischen Absenzen und (4) der Impulsiv-Petit mal. Die vorliegende Arbeit befaßt sich hauptsächlich mit der ersten und ausschließlich mit den ersten drei Formen dieser Gruppe. Auf diese soll im folgenden näher eingegangen werden.

3.2.1. Blitz-Nick-Salaam-Krämpfe (Synonyma: BNS-Epilepsie, West-Syndrom, Propulsiv-Petit mal, infantile spasms)

Diese Epilepsie steht im Mittelpunkt dieser Studie. Sie betrifft Kinder vom 1. bis zum 3. Lebensjahr, am häufigsten zwischen 3. und 8. Monat, Knaben häufiger als Mädchen (2 : 1; JEAUVONS & BOWER 1974; SIMON 1983). Meist handelt es sich um Kinder mit zerebraler Vorschädigung. Die Ätiologie ist letztlich unbefriedigend geklärt. Faktoren, die ätiologisch eine Rolle spielen, wurden kürzlich in einem Übersichtsartikel (RIIKONEN 1984) zusammengestellt: Tuberöse Hirnsklerose (20%), familiäres Vorkommen (4%), intrauterine Infektionen (Cytomegalievirus, Röteln, Herpes, Toxoplasmose), neonatale Hypoglykämien (18%), schwere zerebrale Mißbildungen (computertomographisch 70-80%, autopsisch 40%). Infektionen und Malformationen scheinen in den letzten Jahren als Ursache zuzunehmen. Ungeklärt, d.h. "idiopathisch" bleiben 9-14%.

Bereits durch die Bezeichnung "Blitz-Nick-Salaam" wird die Symptomatik trefflich gekennzeichnet (JEAUVONS & BOWER 1974; DOOSE 1980). Blitzkrämpfe sind Jaktationen der Arme und Beine, welche dabei blitzartig nach vorne geschleudert werden; Kopf und Rumpf werden gleichzeitig nach vorne gebeugt. Bei Nickkrämpfen ist dagegen nur die Kopfparte betroffen. In der Regel dauern die Anfälle nur Sekundenbruchteile. Die Salaamkrämpfe laufen hingegen langsamer ab: Rumpf und Extremitäten werden tonisch gebeugt, wobei die Hände vor der Brust zusammengeführt werden. Dabei entsteht der Eindruck eines "Salaam" rufenden Arabers (von arab. sâlem, einem arab. Friedensgruß). Die Anfälle können Sekunden, aber auch bis zu Stunden dauern.

Im EEG findet man eine schwere Desorganisation, die auch im Anfallsintervall auftritt und daher die Diagnose erleichtert. Es handelt sich dabei um die Hypsarrythmie, eine diffuse, gemischte Krampfaktivität mit amplitudenhohen, langsamen und steilen Wellen sowie Spitzenpotentialen verschiedenen Typs und verschiedener Lokalisationen. Dieses Bild ist für das Anfallsleiden beinahe pathognomonisch (nur in 4% bei anderen Epilepsien; JEAUVONS & BOWER 1974).

Die Prognose der BNS-Krämpfe ist meist ungünstig, manchmal sistieren sie jedoch am Ende des Säuglingsalters. Oft gehen sie in ein Lennox-Syndrom über (siehe unten), seltener auch in eine Epilepsie mit fokalen und/oder psychomotorischen Anfällen oder einen Grand mal fokaler Genese. Jedoch kommt es im Verlauf nie zu primär generalisierten Anfällen. Eine normale psychomotorische Entwicklung erfolgt nur in 12-25% (RIIKONEN 1984). In der Mehrzahl bleiben Defekte von schwerer Debität bis Idiotie. Prognostisch günstig ist eine bis zum Auftreten der Anfälle normale Entwicklung der Kinder und eine rasche Remission unter Therapie.

Die Therapie der BNS-Krämpfe besteht in erster Linie in Clonazepam (Rivotril^R). Bei Ausbleiben eines Therapieerfolges (bei manchen Autoren auch sofort; RIIKONEN 1984) kann eine Therapie mit ACTH (50-80 IE/d oder 120-160 IE/d, je nach Autor; RIIKONEN 1984) und/oder mit Dexamethason durchgeführt werden. Da diese Therapie schwerwiegende Nebenwirkungen hat (Infektionen, Elektrolyststörungen, Hypertonie, Osteoporose etc.), muß ihr Schaden-Nutzen-Verhältnis individuell abgewogen werden. Sind BNS-Anfälle mit großen Anfällen kombiniert, kann zusätzlich Primidon oder Phenobarbital gegeben werden.

3.2.2. Myoklonisch-astatischer Petit mal fokaler Genese

Synonyma: akinetischer Petit mal, Lennox-Syndrom)

Diese Epilepsie-Form tritt nach dem 1. Lebensjahr auf, am häufigsten um das 3. bis 5. Lebensjahr, insgesamt bis zum 7. Lebensjahr (KRUSE 1968, SIMON 1983, DOOSE 1980). Bei Knaben ist sie ebenfalls häufiger als bei Mädchen.

Hinsichtlich der Ätiologie kommt prä- und perinatalen Hirnschädigungen, Sphingolipidosen und der tuberösen Hirnsklerose eine besondere Bedeutung zu (SIMON 1983). Der myoklonisch-astatischen Petit mal fokaler Genese ist klar abzugrenzen von der symptomatisch-klinisch ganz ähnlichen, primär generalisierten Form (= myoklonische und myoklonisch-astatische Anfälle des Kleinkindes, DOOSE 1980). Die primär generalisierten Fälle weisen eine genetische Disposition auf, ohne daß hirnorganische Schädigungen wie beim Lennox-Syndrom eine Rolle spielen.

Leitsymptom sind Sturzanfälle, myoklonische und tonische Anfälle. Die astatischen Anfälle können zu blitzartigen, massiven Stürzen führen. Daher ist bei solchen Kindern

oft das Tragen eines Sturzhelmes erforderlich. Solche Anfälle gehen mit initial- oder Begleitsymptom einher, wie Kopfwendungen, Armbewegungen, seitenbetonten Stürzen, absenceähnlicher Symptomatik oder auch Blitzkrämpfen, ähnlich denen des BNS-Anfalls. Es besteht eine Neigung zu lang anhaltenden States.

Im EEG sind fokale und multifokale sharp and slow waves und slow spikes and waves mit Tendenz zur Generalisierung oder Synchronisation charakteristisch (in 2/3 der Fälle). In wenigen Fällen (ca. 7-10%) findet man 3/sec-spikes and waves Muster, die Absence-Ketten ähneln. Im Intervall-EEG tauchen die gleichen Erscheinungen auf, nur quantitativ verringert.

Auch das Lennox-Syndrom ist prognostisch ungünstig und häufig therapieresistent. Ein Übergang in die Epilepsie mit primär generalisierten Anfällen erfolgt nie. Die geistige Entwicklung der Kinder ist in ca. 50% (KRUSE 1968) defizitär aufgrund prozeßhafter zerebraler Grundkrankheiten oder Vorschädigungen, welche in Zusammenwirken mit dem Epilepsieleiden zu einer Demenz führen können.

Die Therapie wird je nach epileptologischer Schule unterschiedlich gehandhabt. Nach DOOSE (1989) gilt eine Kombination von Primidon mit Clonazepam als Mittel der Wahl. Auch andere Anticonvulsiva wie Ethosuximid oder Oxazolidine sind manchmal wirksam.

3.2.3. Pyknoleptische Absencen (Synonym: Pyknolepsie)

Der pyknoleptische Petit mal kommt meist bei Mädchen im Schulalter vor, mit einem Gipfel zwischen dem 6. und 8. Lebensjahr (DOOSE 1980, SIMON 1983).

Gekennzeichnet ist er durch plötzlich beginnende und endende Anfälle, die stets von einer Bewußtseinsstörung begleitet sind und nur kurz dauern. Nach JANZ gibt es zwei verschiedene Anfallstypen: die differenten pyknoleptischen Absencen mit charakteristischer motorischer Symptomatik (Retropulsiv-, Propulsiv-, Adversiv- und Oral-Petit mal-Anfälle) und die indifferenten, welche keine oder nur eine uncharakteristische motorische Symptomatik zeigen. Bei der differenten Form kommt es neben einer Bewußtseinsstörung zu Bewegungen der Augen und des Kopfes bzw. zu Kau- und Schmatzbewegungen.

Im EEG findet sich meist das klassische 3/sec-spikes and waves-Muster, das aus regelmäßigen Komplexen mit hoher Amplitude besteht, die meist bilateral synchron sind. Diese Muster sind oft durch Hyperventilation sowie durch Schlafentzug provozierbar.

Die Pyknolepsie kann in einen Grand mal übergehen. Auch kann es zu einem Petit mal-Status kommen, der Stunden oder Tage dauern kann, während derer die Patienten verträumt und undämmert erscheinen.

Die Therapie der Wahl ist Valproinat (Ergenyl^R, Orfiril^R), auch Ethosuximid findet Verwendung, provoziert aber gelegentlich Grand mal-Anfälle. Bei dieser Behandlung sistieren etwa 1/3 der Anfälle spontan, bei einem weiteren Drittel persistieren sie bis ins Erwachsenenalter und beim letzten Drittel gesellen sich Grand mal-Anfälle hinzu.

4. Biologische Rhythmen und Epilepsie

In auffallendem Maße häufte sich in den letzten 15 Jahren die Anzahl von Übersichtsartikeln und Büchern zum Thema "Schlaf und Epilepsie" (DALY 1973, JANZ 1974, MEIER-EWERT 1978, MONTPLAISIR 1980, STERMAN 1982). Der Schlaf stellt in seinem Wechsel mit dem Wachzustand einen der elementarsten zyklischen Vorgänge der Biologie dar. Dennoch rücken lediglich zwei Autoren die wohl grundlegendere Fragestellung nach der Beziehung zwischen biologischen Rhythmen und den Epilepsien bewußt in den Mittelpunkt ihrer Betrachtungen (HALBERG 1978, SMOLENSKY 1983).

Aus diesem recht reichhaltigen Literaturmaterial wird deutlich, daß viele Arbeiten, unabhängig vom geographischen Ort oder dem Zeitpunkt der Durchführung, Schwankungen von unterschiedlicher Periodik in der Anfallshäufigkeit und -dauer ermitteln konnten: demnach existieren sowohl infradiane (Wochen-, Monats- und Jahresrhythmen) als auch circa- und ultradiane Rhythmen der Epilepsien. Da die vorliegende Studie sich ausschließlich mit circadianen und ultradianen Phänomenen beschäftigt, soll auch dieser Literaturüberblick auf diesen Bereich beschränkt bleiben (für einen Überblick der infradianen Rhythmen der Epilepsien siehe bei SMOLENSKY 1983).

Unsere Betrachtung über die biologischen Rhythmen der Epilepsie soll folgende Dreiteilung erfahren:

1. Veränderung des Schlafes der Epileptiker;
2. Einfluß des Schlafes und seiner verschiedenen Stadien auf epileptische Entladungen;
3. Circadiane und ultradiane Rhythmen der Epilepsien.

4.1. Veränderungen des Schlafes der Epileptiker

Die klinische Beobachtung von Veränderungen des Schlaf-Wach-Zyklus bei epileptischen Patienten führte zu Untersuchungen, welche die Dauer und Tiefe des Schlafes qualitativ und quantitativ zu erfassen suchten. Dies führte zur Entdeckung bestimmter pathologischer Veränderungen des Schlafes, die ihrerseits mit gewissen Formen der Epilepsie korreliert sind. Auf diese Veränderungen soll nun näher eingegangen werden.

Am intensivsten sind in dieser Hinsicht generalisierte Grand mal-Anfälle untersucht. Je nach dem Zeitpunkt ihres hauptsächlichlichen Auftretens werden sie in "Aufwach-epilepsien" und "Schlafepilepsien" (Maximum der Anfälle meist zu Beginn der Schlafphase) eingeteilt. Diese beiden Anfallstypen unterscheiden sich jedoch nicht nur hinsichtlich der zeitlichen Anfallsverteilung, sondern auch durch ihre Schlafmuster (CHRISTIAN 1960, 1961; JOVANOVIĆ 1967a, b, c): Während Aufwachepileptiker schlecht einschlafen, eine unruhige traumreiche Nacht erleben, am Morgen jedoch noch müde und verschlafen sind und insgesamt etwa 45% weniger schlafen als gesunde Menschen, schlafen Schlafepileptiker sehr schnell ein, da sie abends müde sind, sie haben beinahe keine Träume, schlafen insgesamt etwa 50% mehr als Gesunde, wachen morgens spontan auf und sind dann gleich in Hochform.

CHRISTIAN und JOVANOVIĆ untersuchten den Schlaf ihrer Patienten sowohl elektroencephalographisch als auch polygraphisch und fanden dabei qualitative Schlafunterschiede. Die Schlafepileptiker gelangen sehr rasch in tiefe Schlafstadien (D, E nach LOOMIS, 1937) und verharrten länger in ihnen als Gesunde. Die EEG-Aktivität ist mit Frequenzen unter 1/sec oder gar 0,6/sec außergewöhnlich langsam. Die REM-Phasen sind signifikant kürzer als bei Gesunden. Dieser Beobachtung entspricht der tierexperimentelle Befund, daß Ratten und Katzen nach elektrisch induzierten

Anfällen signifikant weniger REM-Schlaf benötigen als vorher (COHEN & DEMENT 1966, DEMENT et al. 1967). Die Aufwachepileptiker hingegen erreichen nie oder erst in den frühen Morgenstunden für nur kurze Zeit tiefere Schlafstadien. Die EEG-Frequenzen sind selten niedriger als 2/sec, die REM-Phasen länger als bei Gesunden. Einschränkend ist jedoch anzumerken, daß die einzelnen Schlafstadien, insbesondere die REM-Phasen, bei epileptischen Patienten wegen der Überlagerung von elektrischen und motorischen Krampfaktivitäten oft schwer voneinander zu trennen sind (MONTPLAISIR 1980, HRACHOVY 1981, HALASZ 1982).

Von den Petit mal-Epilepsien wurden bisher lediglich einige Formen genauer unter dem Aspekt von Schlafstörungen betrachtet. Der Schlaf von Kindern mit BNS-Epilepsie, die ja im Mittelpunkt dieser Arbeit steht, wurde in den letzten Jahren von drei verschiedenen Autoren untersucht (FUKUYAMA 1979, HORITA 1979, HRACHOVY 1981). Ihre Resultate ergänzen sich bzw. stimmen im wesentlichen überein: Kinder mit BNS-Epilepsie schlafen insgesamt weniger und haben vor allem weniger REM-Schlaf als ihre Altersgenossen. Selten erreichen sie tiefere Schlafstadien, meist ist ihr Schlaf oberflächlich. Die Autoren konnten weiterhin zeigen, daß sich diese Befunde zumindest vorübergehend wesentlich bessern lassen, wenn eine Therapie mit ACTH durchgeführt wird und diese anschlägt. Bei prognostisch ungünstigen Patientengruppen bleibt der REM-Schlaf-Anteil auch nach der Durchführung einer solchen Therapie niedrig.

JOVANOVIĆ (1967a, b) führte seine Schlafuntersuchungen auch bei Epileptikern mit Petit mal durch. Dabei fand er, daß Patienten mit Pyknolepsie und impulsiven Petit mal ein beinahe identisches Schlafmuster zeigen wie Patienten mit einer Aufwachepilepsie (Grand mal), Patienten mit psychomotorischen Anfällen dagegen den Schlafepileptikern sehr ähneln.

Das Schlafmuster von sechs von ihm untersuchten Patienten mit fokalen Anfällen war gänzlich uncharakteristisch, der Schlaf zerrüttet und oft unterbrochen. Diese Resultate wurden 1980 von MONTPLAISIR et al. bestätigt: Acht Patienten mit einem okzipitalen oder frontalen Focus zeigten erhebliche Modifikationen des Schlafmusters, ohne daß diese für einen bestimmten Focus charakteristisch waren. Tiefe Schlafstadien wurden praktisch nie erreicht.

Daß jedoch nicht alle Patienten unter Veränderungen des Schlafverhaltens leiden müssen, zeigte SATO (1973) anhand von 12 Kindern mit Petit mal-Absencen.

4.2. Einfluß des Schlafes und seiner verschiedenen Stadien auf epileptische Entladungen

Daß zwischen dem Schlaf und den Epilepsien ein Zusammenhang besteht, wurde bereits im Altertum von HIPPOKRATES (PASSOUANT 1982) und ARISTOTELES (DALY 1973, JANZ 1974) beobachtet. Letzterer stellte fest, daß "Schlaf der Epilepsie ähnlich ist und in gewisser Weise der Schlafzustand der Epilepsie entspricht". Nach der Entdeckung von Schlafperioden, die mit einer Herabsetzung des Muskeltonus und schnellen Augenbewegungen einhergehen (REM-Schlaf), durch KLEITMAN und Mitarbeiter in den fünfziger Jahren beschäftigte sich eine wachsende Zahl von wissenschaftlichen Arbeiten mit dem Zusammenhang zwischen diesen Schlafphasen und den Epilepsien.

Der non-REM-Schlaf (NREM-Schlaf), manchmal auch slow-wave-Schlaf (SWS) bezeichnet, scheint bei vielen Epilepsien die Anfallsbereitschaft zu erhöhen. Daher bezeichnete PASSOUANT dieses Schlafstudium als "Konvulsivum" (zit. nach MEIER-EWERT 1978). Die Untersuchung verschiedener Epilepsieformen zeigte jedoch, daß generalisierte und fokale Anfälle von den Schlafstadien unterschiedlich beeinflußt werden.

4.2.1. Generalisierte Anfälle

Bei der generalisierten Epilepsie vom Grand mal-Typ tritt in den meisten Fällen eine Erhöhung der Anfallsbereitschaft im NREM-Schlaf auf, während die Anfälle im REM-Schlaf völlig oder ganz verschwinden (CHEMBURKAR 1976; MEIER-EWERT 1978; MONTPLAISIR 1980).

Bei Petit mal-Absencen nehmen die 3/sec-spike-wave-Paroxysmen im NREM-Schlaf zu, vor allem in den Schlafstadien der Einschlafphase (BATINI 1962; NIEDERMEYER 1965; ROSS 1966; SATO 1973; ROWAN 1979; MONTPLAISIR 1980; BURR 1983). Besonders die tieferen Schlafstadien 3 und 4 führen bei dieser Epilepsie zum Auftreten von Anfalläquivalenten im EEG (BATINI 1962; SATO 1973).

Fallstudien (PATRY 1971; BILLARD 1982; SCHJEL 1985) berichteten sogar von Kindern mit einem ausschließlich im Schlaf auftretenden elektrischen Status epilepticus mit 3/sec-spike-wave-Paroxysmen ohne jede klinische Symptomatik. Die Paroxysmen verschwanden in den REM-Phasen. HALÁSZ (1981, 1982) fand heraus, daß bei diesem Epilepsietyp gerade die Übergangsphasen vom Wach- zum Schlafzustand und vom NREM- zum REM-Schlaf für das Auftreten von Spike-wave-Paroxysmen prädestiniert seien, was die Beobachtungen der oben genannten Autoren gewissermaßen zu einem Konzept zusammenfaßt.

KELLAWAY und Mitarbeiter (1980) versuchten in einer Studie von 19 Patienten mit Petit mal-Absencen für diese Beobachtungen eine weitergehende Erklärung zu finden. Ausgehend von ganz ähnlichen Resultaten wie die obigen Arbeiten konnten sie ein Zeitmodulationsmodell entwickeln, das die Schwankungen des Auftretens der Spike-wave-Paroxysmen nachahmte. Demnach scheinen diese Paroxysmen sowohl einer circadianen als auch einer 100 Minuten dauernden Oszillation zu unterliegen. Das circadiane Maximum der Spike-wave-Paroxysmen befindet sich meist in der nächtlichen Tageshälfte. Diese Arbeit entwirft somit, eher ungewollt als beabsichtigt, ein chronobiologisches Konzept der Anfallsaktivität von Petit mal-Absencen.

Bei myoklonischen Petit mal-Anfällen (bilaterale, zentrencephale Anfälle) fanden DELANGE und Mitarbeiter (1962) eine Häufung der Anfälle in der Einschlafphase; die Anfälle verschwanden in tieferen Schlafstadien.

In einer neueren Arbeit untersuchten DEGEN und DEGEN (1983) Kurzschlaf-EEGs von Patienten mit myoklonisch-astatischen Anfällen (Lennox-Syndrom). Auch sie fanden eine gehäufte Anfallsaktivität in den NREM-Schlafstadien gegenüber dem Wachzustand. Das REM-Stadium erreichten diese Patienten fast nie.

TOMKAs Studien (1983) von 24 Patienten mit Petit mal (ohne jede nähere Angabe oder Klassifikation) erbrachte uneinheitlichere Resultate: neben einer Aktivierung epileptischer Aktivität in den NREM-Schlafphasen bei der Mehrzahl seiner Patienten fand er bei vier Patienten eine nachweisbare Anfallsaktivierung in den REM-Phasen.

OKUMA et al. (1968) untersuchten das Auftreten von 14 und 6/sec-spikes während des Nachschlafes von 17 Patienten; die Autoren fanden eine Häufung solcher Paroxysmen während der REM-Phasen (!), was im Gegensatz zu der Häufung anderer generalisierter Anfälle in den NREM-Phasen steht, von der die meisten oben genannten Autoren berichten.

Die in unserer Studie im Mittelpunkt stehende BNS-Epilepsie verändert ebenfalls im Schlaf ihr Anfallsmuster. Meist kommt es zu einer Aktivierung der Hypsarrhythmie im EEG, selten auch zu deren Zerstückelung; die Hypsarrhythmie scheint in allen Schlafstadien aufzutreten, nicht aber im REM-Schlaf (BATINI 1962, MONTPLAISIR 1980). Exakte Studien hierüber fehlen, nicht zuletzt wegen oben erwähnter methodischer Schwierigkeiten, eine Schlafstadienbestimmung bei diesen Patienten durchzuführen.

4.2.2. Fokale Anfälle

Während generalisierte Anfälle mit wenigen Ausnahmen dazu tendieren, im NREM-Schlaf verstärkt aufzutreten und im REM-Schlaf zu verschwinden, haben fokale Anfälle in dieser Hinsicht ein widersprüchliches Verhalten. Einige Autoren berichteten eine Zunahme der EEG-Anfallsaktivität im NREM-Schlaf bei verschiedenen fokalen Epilepsien (SCHWARTZ 1964: 2 Fälle; STEVENS 1971: 5 Fälle; MONTPLAISIR 1980: 14 von 18 Fällen). Andere beobachteten das Gegenteil, nämlich die Abnahme der Anfallsinzidenz im NREM-Schlaf und die Aktivierung fokaler Spitzen und Anfälle im REM-Schlaf (EPSTEIN 1966: 1 Fall; BATINI 1962: 4 Fälle; MONTPLAISIR 1980: 4 von 18 Fällen). Fokale Temporallappenepilepsien erfahren dabei recht einheitlich eine Häufung im REM-Schlaf (BATINI 1962; EPSTEIN 1966).

4.3. Circadiane und ultradiane Rhythmen der Epilepsien

BEAU (1836) und FÈRE (1888) waren vermutlich die ersten, die über deutliche Schwankungen der epileptischen Anfallsinzidenz während des Tagesverlaufs berichteten. GOWERS (1901) stellte fest, daß epileptische Anfälle wesentlich häufiger beim Aufwachen als beim Einschlafen auftreten. LANGDON-DOWN und BRAIN (1929) notierten die Tageszeit von über 2.500 Anfällen von 65 Patienten und fanden GOWERS Vermutung bestätigt: die meisten Anfälle ereigneten sich zwischen 03.00 und 08.00 Uhr.

Infolge dieser Erkenntnisse begann man, die Epilepsien nach der Tageszeit einzuteilen, während der sie bevorzugt auftraten: Tages- und Nachtepilepsien wurden diffusen Epilepsien ohne eindeutige tageszeitliche Bindung gegenübergestellt.

PATRY (1931) untersuchte die tageszeitliche Verteilung von 1013 Anfällen bei 31 erwachsenen Epileptikern unter Zuhilfenahme dieser Einteilung und fand, daß bei den Tagesepileptikern (45,2%) die meisten Anfälle zwischen 04.00 und 06.00 Uhr und bei den Nachtepileptikern 84% der Anfälle zwischen 20.00 und 08.00 Uhr morgens auftraten. HOPKINS (1933) ergänzte diese Resultate, indem er zusätzlich herausfand, daß jüngere Epileptiker (unter 15 Jahren) ein einziges Maximum der Anfallsinzidenz gegen 05.00 Uhr hatten und ältere (über 15 Jahren) zwei Maxima (02.00 und 07.00 Uhr). Eine Zusammenstellung dieser Resultate findet sich in Tabelle 3.

Tabelle 3 - Vergleich der Resultate (in %) verschiedener Autoren über die Tageszeit des Auftretens epileptischer Anfälle

Typ	GOWERS (1901)	LANGDON-DOWN& BRAIN (1929)	PATRY (1931)	GRIFFITHS& FOX (1938)
Tagesepilepsie	45	42,5	45,2	37,5
Nachtepilepsie	22	24,2	19,3	38,5
diffuse Epilepsie	33	33,3	35,5	13,5
Aufwachepilepsie	—	—	—	10,5

MAGNUSSEN (1936) führte zusätzlich zu den vorhandenen Typen den Begriff der "Aufwachepilepsie" ein und entwickelte eine Methodologie für 24-Stunden-Untersuchungen von Anfallsmechanismen. Einige äußerst interessante Gedanken brachten 1938 GRIFFITHS und FOX in die Diskussion ein. Sie teilten 104 Patienten (39.929 epileptische Anfälle) in vier Gruppen ein. Nur 14 von 104 Fällen waren als diffuse Epilepsien anzusehen (erheblich weniger als in früheren Arbeiten von PATRY, GOWERS, LANGDON-DOWN und BRAIN), 40 waren Nacht-, 39 Tages- und 11 Aufwachepileptiker. Die Autoren ermittelten zudem eine dreifache Welle der Anfallsinzidenz mit einem Hauptmaximum von 06.00 bis 07.00 Uhr und Nebenmaxima von 11.00 bis 12.00 und 22.00 bis 23.00 Uhr. Im Vergleich zu anderen Epileptikern erscheinen Aufwachepileptiker intelligenter. GRIFFITHS und FOX stellten heraus, daß die Bestimmung von Maxima der Anfallsinzidenz mehr als nur akademisches Interesse besäße, da "anzunehmen ist, daß Serienuntersuchungen, welche die volle 24-Stunden-Periodik abdecken, zeigen werden, welche Veränderungen in Beziehung zur Spitzenzeit auftreten."

Eine circadiane Variation elektroencephalographisch registrierter Paroxysmen des Menschen fanden HALBERG et al. (1952). Jedoch scheiterten die Versuche mehrerer Autoren wie LENNOX (1927), HALBERG (1955a, b) und ENGEL (1952), eine einheitliche Beziehung zwischen Schwankungen physiologischer Variablen wie des Blutzuckerspiegels, des Hirnvolumens, des Liquordruckes, des Hämatokrits oder der Eosinophilenzahl im Blut einerseits und dem Auftreten epileptischer Anfälle andererseits herzustellen.

HALBERG (1955 a, b) und HARNER und HALBERG (1958) gelang es, eine endogene Circadianperiodik des Auftretens audiogener Anfälle bei Mäusen nachzuweisen; zusätzlich konnten sie eine Änderung der Anfallsbereitschaft durch eine Änderung der täglichen Belichtungszeiten erzielen. POIREL (1982, 1984) konnte diese Resultate bestätigen und dahingehend erweitern, daß diese Phänomene unabhängig vom untersuchten Mäusestamm auftreten, mithin eine fundamentale "chronobiologische Entität" darstellen. Tonisch-klonische Anfälle werden also vom Vigilanzstadium beeinflußt (die höchste Anfallsbereitschaft fand sich bei den Mäusen in der Aufwachphase).

Diese experimentellen Befunden wurden wenig später durch ähnliche Befunde beim Menschen unterstützt: durch die Manipulation von Zeitgebern bei einem Epileptiker, der von einer Anstalt, in der er mehrere Jahre zugebracht hatte, in eine andere verlegt wurde, wo ein völlig anderer Tagesablauf bestand, kam es zu einer Änderung seiner Anfallsbereitschaft (HALBERG & HOWARD 1958).

KELLAWAY und Mitarbeiter demonstrierten 1980 bei 17 von 19 Epileptikern mit Petit mal-Absencen die Existenz zweier "modulierender Prozesse", also zweier Perioden des elektrischen Anfallsgeschehens (mit $\tau = 100$ Min. und $\tau = 24$ h). Sie entwarfen unter der Annahme dieser beiden Perioden mittels Computersimulation ein Modell, das der tatsächlichen Anfallsverteilung der untersuchten Patienten äußerst nahe kam.

Eine der wenigen Untersuchungen über tageszeitliche Schwankungen der kindlichen Epilepsien stammt von KRUSE (1968), der bei Kindern mit myoklonisch-astatischen Petit mal-Anfällen die Regel aufstellte, Konvulsionen träten gehäuft morgens, 1 bis 2 Stunden nach dem Aufstehen auf, ohne dies allerdings mit Zahlen zu belegen. CADILHAC (1982) berichtet von einem Kind von 4 Jahren mit Absencen, die im Schlaf- wie im Wachzustand in schöner Regelmäßigkeit alle 90 Minuten auftraten. Er führte dieses Phänomen auf die Existenz einer "echten biologischen Uhr" zurück, die die gleiche Periodik wie die REM-Schlaf-Stadien dieses Kindes zeigte.

Unter Berücksichtigung dieser bisherigen, leider noch spärlichen Kenntnisse über die Zusammenhänge zwischen biologischen Rhythmen und den Epilepsien scheint es nunmehr angebracht, die alleinige oder hauptsächliche Beschäftigung der Epilepsieforschung mit dem Schlaf (siehe z.B. JANZ 1974, JOVANOVIĆ 1967 u.v.a.) aufzugeben und die verschiedenen Komponenten, wie EEG, Polygraphie, klinische Beobachtung, physiologische Parameter (Blutdruck, Temperatur, Urin- und Bluthormonspiegel etc.) und Serumspiegel der (anticonvulsiven) Medikamente, über den gesamten Tagesverlauf von 24 Stunden zu untersuchen. Eine strikte Korrelation zwischen dem Schlaf und den Epilepsien läßt sich nicht beweisen (DALY 1973, HALBERG 1978). Daher scheint es dringend angezeigt, chronobiologische Methoden in die Erforschung der Abläufe und Mechanismen der Epilepsie einzubringen.

III. METHODIK

1. Die Patienten

In der vorliegenden Arbeit wurden elf Kinder mit Petit mal-Epilepsie (4 bis 84 Monate alt; davon 7 weiblich, 4 männlich) untersucht und mit drei gesunden Kontrollkindern (10 bis 21 Monate alt, davon 2 weiblich, 1 männlich) verglichen. Insgesamt wurden von den epileptischen Kindern achtzehn 24-Stunden-Untersuchungen durchgeführt (Durchschnittsalter $20,2 \pm 4,4$ Monate), d.h. einige dieser Patienten wurden mehrfach beobachtet (s. Tabelle 4a). Von den drei gesunden Kindern wurde nur je eine Aufzeichnung gemacht (Durchschnittsalter $16,7 \pm 3,4$ Monate). All diese Kinder befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung in der klinischen Abteilung des Kinderzentrums München zur stationären Behandlung. Lediglich die Kontrollkinder verbrachten aus verständlichen Gründen nur die Zeit der Beobachtung in der Klinik.

Die Patienten wurden hinsichtlich ihrer epileptischen Erkrankung (Diagnose aufgrund des EEG und der klinischen Symptomatik) und ihrer anticonvulsiven Behandlung klassifiziert. Diese Einteilung ist in der Tabelle 4a zusammengefaßt. Zu dieser Klassifikation ist anzumerken, daß die Diagnose sich hauptsächlich nach dem EEG-Befund an dem jeweiligen Untersuchungstag richtet; daher können bei ein- und demselben Kind zwei verschiedene Diagnosen zu verschiedenen Zeitpunkten vorkommen. In dieser Studie wurden auch die verschiedenen Altersgruppen und die beiden Geschlechter verglichen. Auf all diese Einteilungskriterien wird im Kapitel IV. detailliert eingegangen werden.

In einer weiteren Tabelle wird eine Übersicht der Hauptbefunde und Diagnosen der einzelnen Patienten gegeben (Tabelle 4 b). Meist handelte es sich bei den in dieser Studie untersuchten epileptischen Kindern um Patienten mit erheblichem psychomotorischem Entwicklungsrückstand. Multiple kleine Mißbildungen und/oder sensorische Ausfälle waren ebenfalls häufig. Eine detaillierte Schilderung der Anamnese, Hauptbefunde und Diagnosen sowie der Therapie und des Krankheitsverlaufes der einzelnen Kinder findet sich im Anhang.

Legende zu Tabelle 4b:

x = vorhanden; ? = fraglich; (x) = schwach ausgeprägt.

m = männlich; w = weiblich.

2 bzw. 4 (bei infantiler Cerebralparese) = Di- bzw. Tetraparese.

Einige Kinder hatten noch Nebenerkrankungen: Adenoide (Kind Nr.1), Eisenmangel (Nr.5 und 8), Infektanfälligkeit (Nr.5 und 8), Myopie (Nr.4 und 7), Hypertonie und Strabismus (Nr.6). Die Patientin Nr.3 hatte ein seltenes genetisches Syndrom (muscle-eye-brain-disease).

Tabelle 4a - Die Patienten dieser Studie

Patient Nr.	Geschlecht (w, m)	Nummer der Untersuchung	Alter (Monate)	EEG- Diagnose	Behandlung
1	m	1a	22	I	C, P
		1b	23	I	C
2	w	2a	8	H	C
		2b	10	I	C, P
		2c	12	N	C, P
3	w	3a	44	E	Suxinutin
4	m	4a	20	N	--
		4b	26	I	P
5	m	5a	12	H	C, P
6	w	6a	30	E	Pr → P
7	w	7a	84	E	Pr → P
8	w	8a	10	I	P, D
		8b	13	H	C, P, D
9	w	9a	11	I	C
		9b	13	E	P
10	w	10a	10	H	--
		10b	11	H	C, P
11	m	11a	5	H	P
Total:		18	20,22 $\pm$ 4,38		
12	w	12a	10	Ko.	--
13	m	13a	19	Ko.	--
14	w	14a	21	Ko.	--
Total:		3	16,66 $\pm$ 3,38		

Legende: m = männlich; w = weiblich. I = BNS-Epilepsie ohne Hypsarrhythmie, im anfallsfreien Intervall; H = BNS-Epilepsie mit Hypsarrhythmie; E = andere Petit mal-Epilepsie (vor allem myoklonisch-astat. Petit mal), Ko. = gesunde Kontrollkinder. C = Clonazepam; P = Phenobarbital; Pr = Primidon; D = Dexamethason. Primidon wird zu Phenobarbital metabolisiert.

Tabelle 4 b - Hauptbefunde und Diagnosen der Patienten

Diagnosen, Befunde	Patienten (Nummer, Name, Geschlecht)										
	1 D.F. m	2 M.L. w	3 A.C.F. w	4 M.Hg. m	5 D.L.L. m	6 N.K. w	7 N.B. w	8 M.K. w	9 M.M.S. w	10 M.Hb. m	11 M.D. m
BNS-Anfallsleiden	x	x			x			x	x ↓	x	x
Myoklonisch-astatischer Petit mal			x	x		x	x				x ↓
Zwillingsgeburt (1., 2. Zwillings)		x (2.)						x (2.)	x (2.)		
Frühgeburt		x				x			x	x	
Zustand nach Asphyxie (AFAR-Werte nach 1,5,10 Min.)	10,10,10	x 5,6,4	?	8,10,10	x 0,0,0	9,10,10	8,10,10	x 4,2,7	(x) 6,7,8	10,10,9	x 2,5,7
Psychomotorischer Entwicklungsrückstand	x	x	x	x	x	x	(x)	x	x	x	x
Infantile Cerebralparese: spastisch-athetotisch		4			4	2 (2)		4	2	2	4
Sehstörung: -peripher -zentral			(x)		? ?	x					
Hörstörung: -peripher -zentral				(x)	? ?			x x	x	x?	x
Multiple Dysmorphien	x			x							

2. Die Datenerhebung

Die Datenerhebung bei den untersuchten Kindern umfaßte folgende zwei Bereiche (jeweils über einen Zeitraum von 24 Stunden):

- (1) Beobachtung des gesamten Verhaltens und Anfallsgeschehens;
- (2) gleichzeitige polygraphische Registrierung (EEG, EOG, EKG).

Die Auswertung der polygraphischen Daten ist der Gegenstand einer anderen Dissertation. Lediglich das EEG wird in dieser Arbeit betrachtet, als Referenzmethode für die vierundzwanzigstündige Verhaltensbeobachtung. Das Hauptaugenmerk dieser Arbeit liegt jedoch auf der Untersuchung des Verhaltens und der Krämpfe.

2.1. Die Beobachtung der Kinder

Die Verhaltensbeobachtung der Patienten wurde jeweils von einem trainierten Team von drei oder vier Personen vorgenommen, die sich gegenseitig regelmäßig ablösten. Ein starres Ablöseschema wurde jedoch vermieden, um Interferenzen einer regelmäßigen Beobachterablösung mit den biologischen Rhythmen der Kinder in der Studie zu verhindern. Die Beobachtung erfolgte in den Kellerräumen des Kinderzentrums München, wo eine gute Schallisolierung vorhanden ist. Der "normale" Krankenhaustagesablauf wurde bei allen Kindern (auch den Kontrollkindern) unverändert beibehalten.

Um eine beobachterunabhängige, einheitliche Beobachtungstechnik zu erhalten, legte man zuvor 37 genau definierte Verhaltensparameter fest, die mittels bestimmter Abkürzungen kodiert wurden. Auf einem vorgefertigten Beobachtungsbogen mußte jede Minute eine Eintragung vermerkt werden; die Beobachtungseinheiten bestanden also aus Minuten. In der Abbildung 5 ist ein solcher Beobachtungsbogen gezeigt.

Von den 37 ursprünglich erhobenen Parametern wurden wegen ihrer zu geringen Inzidenz nachträglich 9 Parameter aus der Auswertung herausgenommen. Nach dieser Reduzierung blieben also 28 Parameter, deren genaue Bedeutung im folgenden definiert wird:

BEOBSACHTUNGSPROTOKOLL EINER LANGZEITUNG-ABLEITUNG
KIND: E. Martin, GEBT. NR. 16.17.5.83

STUNDE:	VON:	BIS:	STUNDE:	VON:	BIS:	STUNDE:	VON:	BIS:	STUNDE:	VON:	BIS:
1	S	HB	FB	S	HB	FB	S	HB	Rü		
2	HB			HB			HB				
3	HB			HB			HB				
4	HB			HB			HB				
5	HB			HB			HB				
6	HB			HB			HB				
7	HB			HB			HB				
8	HB			HB			HB				
9	HB			HB			HB				
10	HB			HB			HB				
11	HB			HB			HB				
12	HB			HB			HB				
13	HB			HB			HB				
14	HB			HB			HB				
15	HB			HB			HB				
16	HB			HB			HB				
17	HB			HB			HB				
18	HB			HB			HB				
19	HB			HB			HB				
20	HB			HB			HB				
21	HB			HB			HB				
22	HB			HB			HB				
23	HB			HB			HB				
24	HB			HB			HB				
25	HB			HB			HB				
26	HB			HB			HB				
27	HB			HB			HB				
28	HB			HB			HB				
29	HB			HB			HB				
30	HB			HB			HB				
31	HB			HB			HB				
32	HB			HB			HB				
33	HB			HB			HB				
34	HB			HB			HB				
35	HB			HB			HB				
36	HB			HB			HB				
37	HB			HB			HB				
38	HB			HB			HB				
39	HB			HB			HB				
40	HB			HB			HB				
41	HB			HB			HB				
42	HB			HB			HB				
43	HB			HB			HB				
44	HB			HB			HB				
45	HB			HB			HB				
46	HB			HB			HB				
47	HB			HB			HB				
48	HB			HB			HB				
49	HB			HB			HB				
50	HB			HB			HB				
51	HB			HB			HB				
52	HB			HB			HB				
53	HB			HB			HB				
54	HB			HB			HB				
55	HB			HB			HB				
56	HB			HB			HB				
57	HB			HB			HB				
58	HB			HB			HB				
59	HB			HB			HB				
60	HB			HB			HB				

Abb. 5 - Beispiel eines Beobachtungsprotokolles eines gesunden Kindes.

Beobachtungszeitraum vier Stunden (pro Stunde eine Spalte). Zur Erläuterung der Symbole siehe Teil III.2.1. im Text. Beispiel: von 2301 bis 2400 Uhr schläft das Kind durchgehend (S; linke Spalte). Der Inzidenz-Wert für den Parameter S in diesem Zeitraum ist also 60 Min. pro Stunde, da das Kind in 60 von 60 beobachteten Minuten schlief. Für die anderen Parameter, die in diesem Zeitraum auftreten, errechnen sich die Inzidenzwerte entsprechend: HB (AB) = 3 Min/h; FB = 1 Min/h. Die Parameter GB (Ganzkörperbewegungen) und oB (ohne Besonderheiten) wurden in dieser Studie nicht berücksichtigt. Für die anderen Spalten in diesem Beispiel bzw. bei allen anderen Kindern (gesund oder krank) wurde entsprechend verfahren.

Beobachtungsparameter (englische Übersetzung)	Code	Definition
Armbewegung (arm movement)	AB	Im Unterschied zu Bewegungen des gesamten Körpers alle isolierten Bewegungen eines oder beider Arme und/oder Hände (Bewegungen der oberen Extremität).
Augenkrampf oder Bulbuskrampf (ocular seizure)	AK	Bei BNS-Krämpfen und anderen Epilepsien gelegentlich zu beobachtendes tonisches oder klonisches Zucken der Augenbulbi in eine oder verschiedene Richtungen, im Rahmen eines motorischen Anfalls oder auch als einziges Symptom eines Anfalls. Nicht zu verwechseln mit dem Nystagmus!
Elektrodenmanipulation (manipulating the electrodes)	A	Jede absichtliche und unabsichtliche Manipulation an den verschiedenen Elektroden der Polygraphie (an Kopf und Brustkorb für EEG, EKG, EOG). Diese Registrierung dient einerseits der Aufzeichnung artefaktreicher Strecken in EEG, EOG und EKG; andererseits können so entsprechende intensive Beschäftigungen mit dem Kind (außerhalb der Fütterungs- und Pflegezeiten) festgehalten werden.
Fußbewegung (foot movement)	FB	Entsprechend den Armbewegungen die Bewegungen der unteren Extremität, d.h. der Beine und/oder Füße.
Füttern (feeding)	F	Zeit der Fütterung oder Nahrungsaufnahme.
Gähnen (yawning)	GAE	Meist einige Sekunden dauerndes Öffnen des Mundes mit gleichzeitiger Einatmung und anschließender Ausatmung; tritt reflektorisch bei O ₂ -mangel im Atemzentrum auf (bei Müdigkeit, Hypoxie).
Husten (cough)	H	Tönendes Ausstoßen der Luft aus der Luftröhre durch die krampfhaft verengte Stimmritze; meist geht eine tiefe Einatmung voraus. Entstehung durch verschiedenartige Reize (Fremdkörper, Schleim...) in den Atemwegen, welche einen Hustenreflex verursachen. Der H. erzeugt einen charakteristisches Geräusch.
Hyperventilation (hyperventilation)	HV	Steigerung der Atemfrequenz und -tiefe, welche zu einer Mehrbelüftung des Alveolarraumes führt.
Kauen (mastication)	KAU	Mahlartige Bewegungen von Ober- und Unterkiefer, wobei die oberen und unteren Zahnreihen aneinanderreiben (zum Zwecke der Nahrungszerkleinerung).
Kopfnicken (head nodding)	KN	Ein sich ständig, mindestens aber zweimal wiederholendes Nicken mit dem Kopf (nicht als Ausdruck eines epileptischen Anfalles, auch nicht als menschliches Sozialverhalten im Sinne einer Zustimmung, sondern als Verhaltensstörung, wie sie beispielsweise beim Hospitalismus beschrieben wird oder als autistische Verhaltensweise).

Beobachtungsparameter (englische Übersetzung)	Code	Definition
Krampf, epileptischer Anfall (epileptic seizure)	K	Klinisch eindeutig erscheinender Krampf mit Toni oder Kloni, manchmal auch mit einem Zusatz versehen (wie Salaa-, Blitzkrampf).
Kratzen (scratching)	KR	Schabende Bewegung der Fingernägel einer oder beider Hände am eigenen Körper oder an körperfremden Oberflächen (Bettlaken uä.). Bei Kindern mit psychomotorischem Entwicklungsrückstand manchmal als pathologisches Verhaltensmuster.
Lachen (laughing)	L	Dem Menschen eigenes Verhaltensmuster, das einer gewissen Fröhlichkeit und Heiterkeit Ausdruck verleiht. Es geht häufig mit einer bestimmten Ausdrucksbewegung der mimischen Gesichtsmuskulatur und einer hellen, schallenden Lautäußerung einher.
Lautäußerungen (sounds)	LA	Alle mit dem Schallorgan erzeugten Töne und Geräusche, die ein Kind von sich gibt. Dieser Begriff wurde jeweils durch Anmerkung in Klammern näher spezifiziert: Schreien, Krächzen, Singen oder ähnliche Laute, Ratscheln usw. Diese einander sehr ähnlichen Parameter hätten für sich allein wegen einer zu geringen Inzidenz eliminiert werden müssen. Eigene Bezeichnungen existieren für das Lachen und das Weinen.
Nystagmus (nytagmus)	NY	Augenzittern; unwillkürliche, rhythmische, schnell aufeinanderfolgende Zuckungen des Augapfels. Physiologisch als sogenannter optokinetischer Nystagmus und Vestibulärnystagmus. In dieser Studie wurde lediglich ein anfallsweise auftretender Spontan-Nystagmus protokolliert.
orale Betätigung orale Mechanismen (oral activity)	O	Ähnlich wie bei den Lautäußerungen eine Sammelbezeichnung, unter der verschiedene Betätigungen zusammengefaßt sind, welche jeweils durch einzelne, in Klammern stehende Erläuterungen näher spezifiziert sind: Lutschen, Schmatzen ... Diese einander sehr ähnlichen Parameter hätten für sich allein wegen einer zu geringen Inzidenz eliminiert werden müssen. Eigene Bezeichnungen existieren für das Zähneknirschen und das Kauen.
Räkeln (sprawling)	RAE	Aktive Streckung und Dehnung des gesamten Körpers, vorzugsweise bei Erwachen oder Müdigkeit, von einigen Sekunden Dauer, mit bisweilen einseitiger oder wechselnder Betonung.

Beobachtungsparameter (englische Übersetzung)	Code	Definition
Rollen des Kopfes (head rolling)	RK	Mehrmals (mindestens zweimal) sich wiederholendes Hin- und Herdrehen des Kopfes (abwechselnd nach links und rechts).
Salivation (salivation)	SA	Speichelfluß, krankhafte Vermehrung der Speichelproduktion, so daß dieser zum Mund herausfließt. Häufige Nebenwirkung des Clonazepam.
Schlaf (sleep)	S	Für den Schlaf gibt es viele und teilweise sehr umfassende Definitionen. Er ist ein der Erholung dienender Zustand mit Herabsetzung oder Aufhebung des Bewußtseins, der zu folgenden äußerlich beobachtbaren Veränderungen führt: Schließen der Augen, verminderte Ansprechbarkeit auf Außenreize (Berührung, optisch, akustisch), Herabsetzung des Muskeltonus, Verringerung von Herz- und Atemfrequenz. Diese galten uns als Beobachtungskriterien.
Spielen (playing)	SP	Tätigkeit, die (im Gegensatz zur Arbeit, der Nahrungsaufnahme u.ä.) nicht der Verwirklichung bestimmter Ziele dient, sondern einen durch Funktionslust oder Freude an ihrem Inhalt oder Ergebnis bestimmten Selbstzweck darstellt. Bei schwer cerebral geschädigten Kindern oft nicht möglich. Je älter das Kind, desto komplexer werden die einzelnen Spielhandlungen.
Strampeln (kicking)	STR	Im Gegensatz zur einfachen Beinbewegung eine Bewegung beider Beine in relativ heftiger und unkoordinierter Form, welche sich mehrmals und oft auch rhythmisch wiederholt. Sie ist für den Säugling typisch.
Überstreckung Opisthotonus (opisthotonus)	UE	Tonischer Krampf der Rückenmuskulatur mit Rückwärtsbeugung des Rumpfes (im allgemeinen charakteristisch für Tetanus, Meningitis, Strychninvergiftung und Epilepsien).
Unruhe (restlessness)	UN	Eine die allgemeine Stimmungslage oder die Erregung des Patienten ausdrückende Bezeichnung; sie beinhaltet einen Zustand der Unruhe im Wachzustand oder seltener im Schlaf mit Aktivitäten wie Herumwälzen, ständige Bewegungen aller oder einzelner Körperteile, ständige Positionswechsel, Weinen.
Weinen (weeping, crying)	WE	Bei Säuglingen und Kleinkindern ein dem Schreien ähnliches Geräusch als Ausdruck eines Unbehagens (Ursachen: Schmerz, Hunger, nasse Windeln etc.) oder der Erregung, mit reichlicher Tränenproduktion.

Beobachtungsparameter (englische Übersetzung)	Code	Definition
Wälzen (body rolling)	WAE	Bewegung des gesamten Körpers im Liegen, welche zu einer vollständigen oder teilweisen Drehung um seine Längsachse führt und in der Regel mehrmals wiederholt wird.
Zähneknirschen (gnashing of teeth)	ZK	Gegeneinanderreiben der Ober- und Unterkieferzahnreihen unter Erzeugung eines knirschenden Reibegeräusches (führt bei cerebral behinderten Kindern bisweilen sogar zu Gebißschäden).
Zucken (jerk)	Z	Auf einen Reiz hin oder auch reizunabhängig (dann schwierig von den Krämpfen abzutrennen) auftretende, plötzliche Muskelkontraktion von Sekundenbruchteildauer. Nicht immer mit Sicherheit von epileptischen Anfällen zu unterscheiden.

Wie aus den obigen Definitionen hervorgeht, sind diese 28 Verhaltensparameter nur ein gewisser Ausschnitt aus dem Spektrum von Verhaltensmustern des Kindes. Sie können eingeteilt werden in weitgefaßte, die allgemeine Stimmung und Bewußtseinslage erfassende Parameter und andere, welche bestimmte, klar definierte Bewegungen oder Tätigkeiten wiedergeben (Husten, Nystagmus etc.). Dies wurde ganz bewußt so gestaltet, um mit Parametern verschiedener Genauigkeit die Breite der Beobachtung zu vergrößern und somit zu relevanten Aussagen zu gelangen.

Weiterhin ist einleuchtend, daß nicht jedes beobachtete Kind alle 28 Verhaltensparameter während einer 24stündigen Beobachtungsperiode zeigte: so hatten beispielsweise die gesunden Kontrollkinder keine epileptischen Anfälle oder ein fünf Monate altes, cerebral geschädigtes Kind kein Spielverhalten.

2.2. Die EEG-Aufzeichnung

Wie schon zu Beginn dieses Kapitels erwähnt, dient in dieser Arbeit das Elektroencephalogramm (EEG) lediglich als Referenzmethode für die Verhaltensbeobachtung. Alle Untersuchungen fanden in einem speziellen Raum statt, der durch eine gute akustische Abschirmung, eine elektromagnetische Isolierung und Wärmedämmung für eine Reduzierung von Störeinflußgrößen sorgte, die die Qualität einer EEG- Ableitung beeinträchtigen können. Das EEG wurde in exakt dem gleichen Zeitraum (von meist 24 Stunden) aufgezeichnet, in dem auch die Beobachtung stattfand.

Zur EEG-Ableitung wurden chlorierte Silberelektroden mit kleiner Auflagefläche mit Kollodium am kindlichen Kopf befestigt; damit konnte ein relativ fester, artefaktarmer Sitz der Elektroden während der gesamten 24 Stunden erzielt werden. Die Elektrodenkonkavität wurde regelmäßig mit Elektrodenkontaktgel (Synapse) durch eine belassene Öffnung gefüllt, um eine gleichmäßige Ableitungsqualität zu erhalten. Die Position der Elektroden entsprach einem reduzierten Ten-Twenty- System mit bipolarer Ableitetechnik (siehe Abbildung 6a und b).

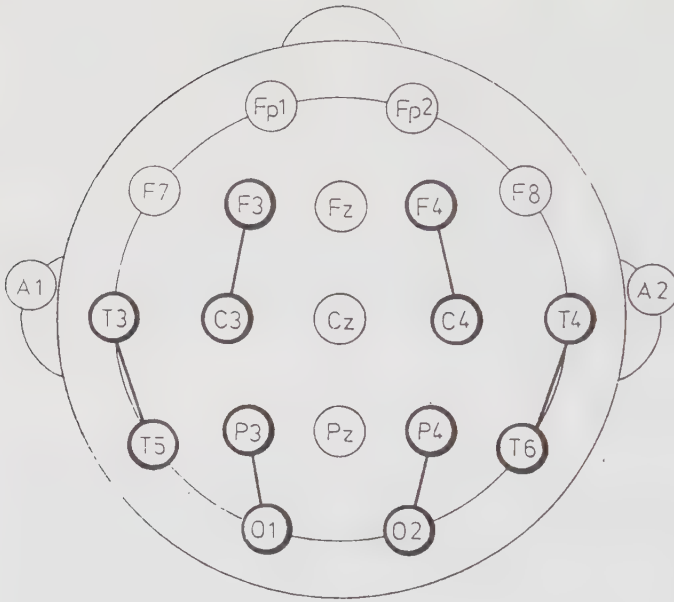


Abb. 6 a - EEG-Ableiteschema.

Das in dieser Studie verwendete EEG-Ableiteschema entspricht einem reduzierten Ten-Twenty-System. Die verstärkt gezeichneten Elektroden wurden in 5 Kanälen auf ein EEG-Gerät geschrieben und von diesem ausgehend sowohl auf ein Analogmagnetband als auch ein Digitalmagnetband aufgezeichnet (siehe Abb. 6 b).
F = frontal; C = zentral; T = temporal; A = auricular;
O = okzipital; P = parietal.

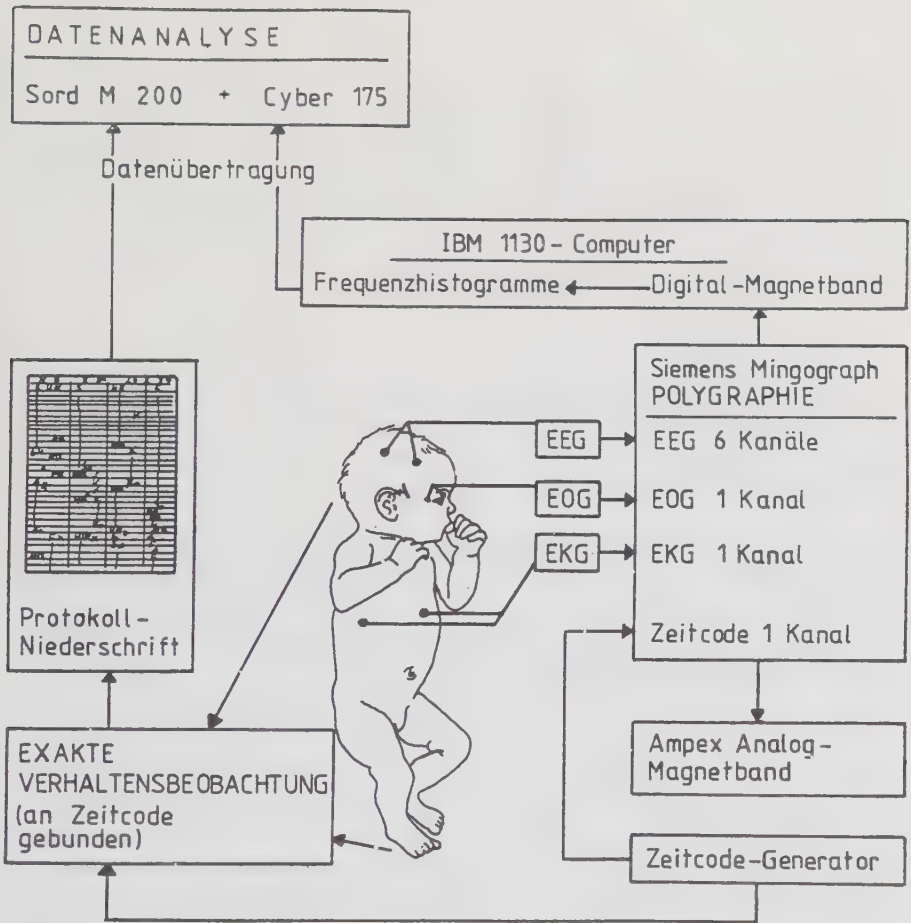


Abb. 6 b - Blockdiagramm der Versuchsanordnung dieser Studie.

Zur Erläuterung siehe Text. Für die vorliegende Untersuchung spielt die polygraphische Registrierung eine untergeordnete Rolle. Lediglich das EEG wird als Vergleichsparameter zum Verhalten herangezogen.

Das EEG wurde während der gesamten Ableitung mit einem EEG-Tintenschreiber (Siemens Mingograf, Elma Schönander, Zeitkonstante 0,3 sec, Filter 30 Hz, Verstärkungsfaktor $100 \mu V = 7 \text{ mm}$ für alle Kanäle, Papiergeschwindigkeit 15 mm/sec) graphisch auf EEG-Papier aufgezeichnet. Zugleich erfolgte eine doppelte Speicherung auf Analog-Magnetbändern (Ampex-Gerät) und auf Digital-Magnetbändern durch einen IBM 1130-Computer.

3. Die Datenanalyse

3.1. Die Zusammenfassung (Reduktion) der Daten

3.1.1. Verhaltensdaten

Die aus einer einzigen vierundzwanzigstündigen Verhaltensbeobachtung entstehende Datenmenge bestand aus insgesamt 1440 Beobachtungseinheiten (! Einheit pro Minute) mit mindestens ebensovielen Einzeldaten (Anzahl der insgesamt beobachteten Verhaltensparameter, die in den 1440 Beobachtungseinheiten erhoben wurden). Diese große Datenmenge machte eine Reduktion erforderlich.

Die einzelnen Verhaltensparameter wurden deshalb in einstündigen Inzidenzblöcken zusammengefaßt. Anders ausgedrückt, wir zählten ab, wie oft innerhalb einer Stunde der jeweilige Verhaltensparameter zu beobachten war. Die maximale Inzidenz betrug also 60/Stunde, die minimale 0/Stunde. Ein Beispiel für dieses Reduktionsverfahren findet sich in der Legende zu Abbildung 5. Die so erhaltenen Daten wurden anschließend verschiedenen Auswertungsverfahren unterzogen (siehe Abschnitt 3.2.).

3.1.2. EEG-Daten

Die EEG-Daten werden hier zum Vergleich und zur Überprüfung der Verhaltensdaten herangezogen. Als Vergleichsparameter hierfür dient eine EEG-Variable ZV, die gewissermaßen einen Trend der auftretenden EEG-Frequenzen (EEG-Frequenz-Trend) veranschaulicht. Diese Variable wurde von B. ARBOGAST (1984) entwickelt und stellt eine elegante Methode zur Reduktion der gewaltigen Datenmenge dar, die naturgemäß aus einem 24-Stunden-EEG entsteht. Sie wird im folgenden kurz dargestellt.

Bereits während der EEG-Ableitung wurden die Daten von einem IBM 1130-Computer digitalisiert und auf Magnetbänder gespeichert. Gleichzeitig wurden daraus in einem Amplituden-Intervallverfahren (MEIER-KOLL 1978) on-line-Frequenzhistogramme für Abschnitte von 30 Sekunden berechnet und auf ein zweites Digitalband gespeichert.

In dem folgenden Rechengang werden diese nun noch einmal zusammengefaßt zu 5-Minuten-Frequenzhistogrammen. Ein Beispiel findet sich in der Abbildung 7.

Die Frequenzhistogramme stellen numerische Werte (die absolute Häufigkeit) des Auftretens einer bestimmten Frequenz aus dem sogenannten Berger-Bereich (0 - 30 Hz im EEG) quantitativ dar. Aus diesem Frequenzhistogramm wird im nächsten Schritt eine zusammengesetzte Variable ZV gebildet, welche eine gewichtete Summe aller EEG-Frequenzen darstellt. Dabei werden die Gewichte mehr oder weniger willkürlich wie folgt verteilt:

EEG-Frequenzbereich i (Hz)	1	2-5	6;7	9-11	12	13-18	19-24	25-30
Gewichtung a_i	4	3	2	1	0	-1	-2	-1

Dabei gilt
$$ZV = \sum_{i=1}^{30} a_i \cdot f_i;$$

f_i ist der zu einer bestimmten Frequenz i gehörige Zählwert (Häufigkeitswert) aus dem Frequenzhistogramm. Die Variable ZV wird wie die Verhaltensparameter in 60-Minuten-Abschnitten zusammengefaßt und dann den im folgenden Abschnitt erläuterten Analyseverfahren unterzogen.

ZV nimmt hohe Werte an, wenn niedrige Frequenzen im EEG überwiegen, und tiefe, wenn hohe Frequenzen vorherrschend sind. Damit steht sie, wie die Resultate ARBOGASTs (1984) zeigen, weitgehend in Korrelation mit dem Schlafverhalten (siehe Abb. 8).

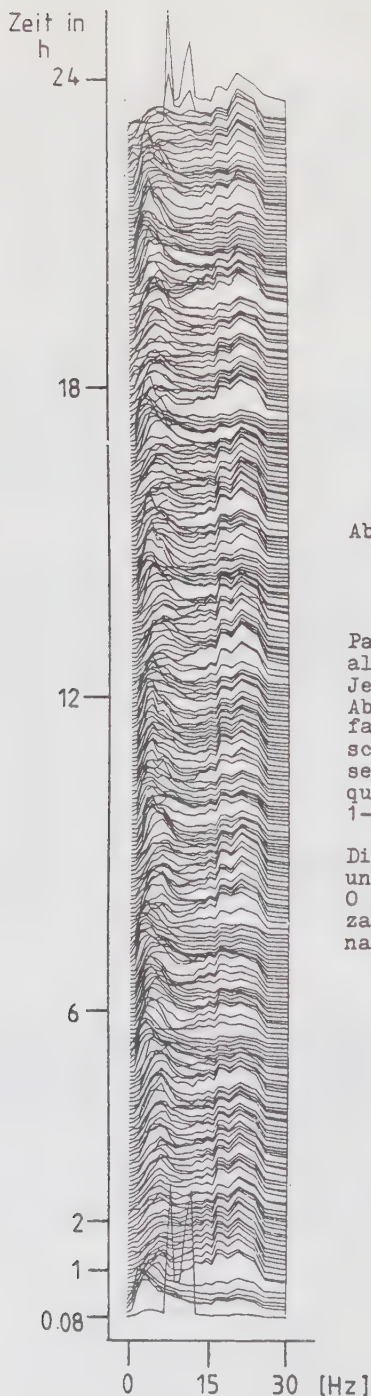


Abb. 7 - 5-Minuten-Frequenz-
histogramme über
den EEG-Kanal rechts
temporal.

Patient M. L., 10 Monate
alt, BNS-Epilepsie.
Jede Linie, die auf der
Abszisse aufgetragen ist,
faßt einen 5-Minuten-EEG-Ab-
schnitt zusammen und reprä-
sentiert Zählwerte von Fre-
quenzen im Bereich von
1-30 Hz.

Die beiden Zacken in der
untersten Linie, zwischen
0 und 15 Hz, stellen Eich-
zacken dar (kein EEG-Sig-
nal).

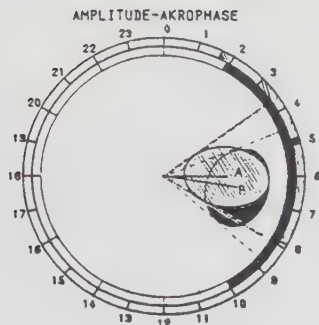


Abb. 8 - Konfidenzellipsen für Amplitude und Akrophase der Variable ZV bei einem 20 Monate alten Kind mit normalem EEG.

Die 24-Stunden-Komponente ist schraffiert dargestellt, die 12-Stunden-Komponente schwarz; in den äußeren Kreisringen sind die entsprechenden Akrophasen der Schlaf-Rhythmik eingetragen (Konfidenzniveau 5 %). Anhand dieses Beispielles wird deutlich, daß die Variable ZV (zumindest bei Kindern mit normalem EEG) mit dem Schlaf-Wach-Zyklus korreliert.

3.2. Die eigentliche Datenanalyse

Die in einem ersten Schritt reduzierte Datenmenge aus Verhaltensbeobachtung und EEG-Aufzeichnung wurde anschließend der Auswertung unterzogen. Dies hatte zum hauptsächlichen Ziel, vorhandene Rhythmen in EEG und Verhalten zu entdecken und mit statistischen Mitteln zu validieren.

3.2.1. Das Chronogramm

Der erste, ganz simple Schritt besteht in der chronobiologischen Bearbeitung von zeitlichen Datenreihen stets in der graphischen Darstellung der Meßpunkte, entweder als Rohdaten oder als Mittelwerte mit der Standardabweichung (siehe Abbildung 9).

Häufig lassen sich bereits mit dieser Methode biologische Rhythmen sichtbar machen oder vermuten, wenngleich nicht statistisch bewiesen.

3.2.2. Die Single Cosinor-Methode

Zur Verdeutlichung und statistischen Untermauerung eines womöglich bereits optisch vermuteten biologischen Rhythmus dient die Cosinor-Methode, auf die bereits im Kapitel II. recht ausführlich eingegangen wurde.

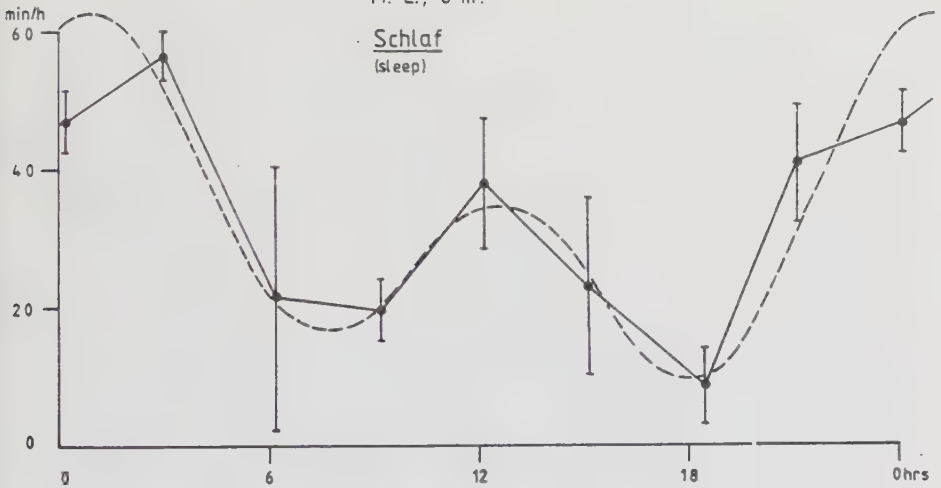
Die Berechnung einer Schwingung mit einer vorgegebenen Periode τ erfolgt dabei mit der Technik der kleinsten (Abstands-)Quadrate, um Quantitäten zu bestimmen, mit denen man die Irrtumssumme der Abstandsquadrate minimalisiert (HALBERG 1972 und 1973). Man erhält somit eine an die Rohdatenkurve möglichst optimal angepaßte sinusoidale Kurve, die sich nach der bereits erwähnten Formel definiert:

$$y_t = M + A \cdot \cos . (\omega \cdot t + \phi) ,$$

mit t = Zeit in Stunden und Minuten, M = Mittelwert der Sinusoidalen, A = Amplitude, ω = Winkelgeschwindigkeit, ϕ = Phase (siehe auch Kapitel II).

M. L., 8 m.

Schlaf
(sleep)



M. L., 8 m.

Schlaf
(sleep)

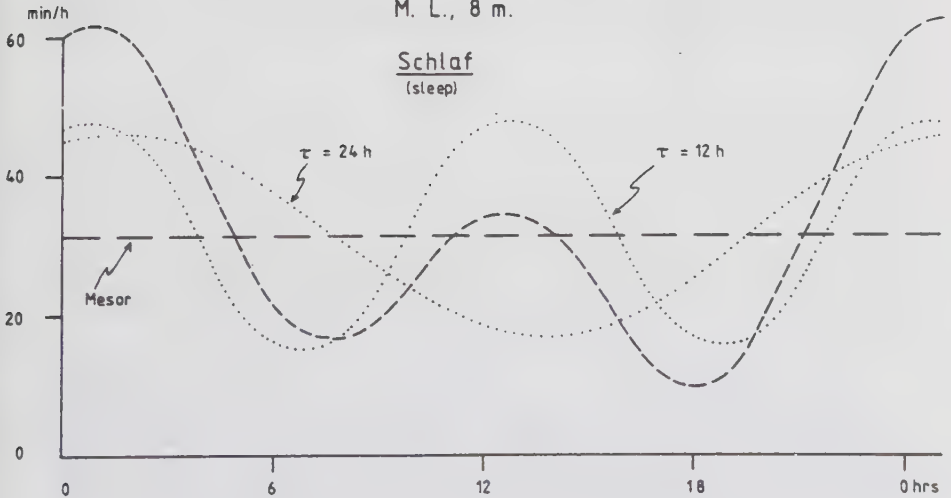


Abb. 9 - Beispiel einer experimentellen Rohdatenkurve und der ihr angepassten Sinuskurve (Cosinor-Methode).

Oben: Rohdaten ($\text{---}\bullet\text{---}$) des Verhaltensparameters "Schlaf", jeweils 3 Stunden zusammengefaßt (Mittelwert + Standardabweichung), und mit der Cosinor-Methode errechnete Sinuskurve (---) mit zwei Komponenten ($\tau = 24$ h und $\tau = 12$ h; $p < 0.05$).

Unten: Veranschaulichung dieser beiden Perioden $\tau = 24$ h und $\tau = 12$ h ($\cdots$); es handelt sich somit um eine bimodale Schwingung.

Um den übermäßigen und ungerechtfertigten Gebrauch der Cosinor-Methode zu verhindern, hat DE PRINS (1982) Anwendung eines Sequenzentests vorgeschlagen, der die Validität der durch die Cosinor-Methode errechneten Ergebnisse überprüft (siehe Abbildung 10). Eine sehr einfache Art, diesen Test anzuwenden, ist die gleichzeitige graphische Darstellung der Sinusoidalen und der Rohdatenkurve. Damit kann die Anzahl der Sequenzen direkt abgelesen werden. Eine Sequenz ist definiert als Folge von Werten, die alle auf einer Seite der Kurve liegen, sei es darüber oder darunter. Die Abbildung 10 gibt dafür ein Beispiel aus dieser Studie.

Kennt man die Anzahl der gemessenen Werte, genügt es, eine statistische Tafel zu konsultieren, um die vorgesehene Anzahl von Sequenzen zu ermitteln, wenn die Residuen unabhängig sein sollen. Für das Beispiel der Abb. 10, das 24 Meßpunkte beinhaltet, liegt die Anzahl der Sequenzen laut den statistischen Tafeln von Geigy (1978) mit einer Wahrscheinlichkeit von 0,99 zwischen 6 und 20. In unserem Beispiel zählen wir 12 Sequenzen, ihre Anzahl liegt also im Annahmehereich. Daher kann die Nullhypothese (mit $p < 0,01$), die Cosinor-Vertrauensgrenzen seien abhängig voneinander und damit nicht valide, verworfen werden. Die Anwendung des Cosinor ist in diesem Beispiel also gerechtfertigt.

Um es noch einmal anders auszudrücken, schätzt die Cosinor-Methode also die Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins eines Rhythmus mit einer bestimmten, vorgegebenen Periode τ . Diese Methode erwies sich bei dem dieser Arbeit zugrundeliegenden Datenpool als die sinnvollste und günstigste Auswertungsmethoden (neben dem Chronogramm). Weitere Methoden, wie beispielsweise die Spektralanalyse, wurden für die Auswertung dieser Daten selbstverständlich ebenfalls herangezogen und erprobt; da sie keine neuen Informationen ergaben, werden sie jedoch bei der weiteren Erörterung der Resultate nicht berücksichtigt.

Um die mit der Single-Cosinor-Methode errechneten Resultate graphisch darzustellen, kann man verschiedene Techniken benutzen:

- graphische Darstellung der Sinusfunktion (s. Abb. 1 und 10).
- Rhythmometrische Zusammenfassung (rhythmometric summary) der Parameter p , M , A , ϕ für bestimmte Perioden τ in Tabellenform (siehe Tab. 10).
- Alleinige Darstellung der Acrophasen und evtl. der Amplituden im Acrophasogramm (siehe Abb. 12).

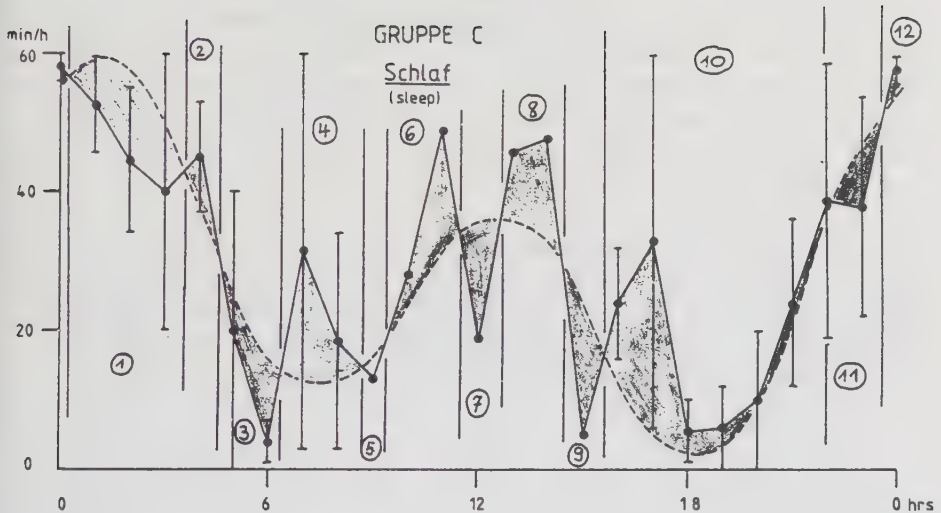


Abb. 10 - Validierung der Single Cosinor-Methode durch den Sequenzentest (nach J. DE PRINS).

Die grau schraffierten Bereiche geben jeweils eine Sequenz wieder. Eine Sequenz ist definiert als Datenfolge auf einer Kurvensseite (ober- oder unterhalb), hier numeriert mit fortlaufenden Ziffern. In dieser Abbildung gibt es 24 Meßpunkte. Für diese Anzahl von Meßdaten geben die wissenschaftlichen Tabellen (Ciba Geigy, 1978) eine Wahrscheinlichkeit von 99 % an, daß die Anzahl von Sequenzen 6-20 beträgt. Da diese Bedingung erfüllt ist, ist die Anwendung des Cosinor in diesem Beispiel gerechtfertigt. Wäre sie größer als 20 oder kleiner als 6, wäre die Hypothese der Validität der vom Cosinor angegebenen Konfidenzintervalle falsch (mit $p < 0.01$).

3.2.3. Der Rhythmustendenzkoeffizient

Zur Abschätzung der vorherrschenden Periodik bei einer bestimmten Probandengruppe wurde zudem die Berechnung eines Rhythmustendenzkoeffizienten eingeführt (HALLEK 1984). Er entstand aus der Notwendigkeit, innerhalb einer Gruppe von Patienten aus einer Vielzahl von Parametern bzw. Resultaten (für Schlaf, Unruhe, Weinen ...) eine generelle Linie herauszufiltern, die unter Einbeziehung aller Parameter die jeweils vorherrschende Periodizität verdeutlicht, die in dieser Patientengruppe auftritt und gegebenenfalls charakteristisch für sie ist.

Die Berechnung des Rhythmuskoeffizienten (RT) ist denkbar einfach: RT ist gleich der Gesamtanzahl (n) aller statistischen signifikanten Rhythmusdetektionen (Cosinor-Methode; $p \leq 0.05$), dividiert durch die Zahl der theoretisch möglichen Rhythmusdetektionen (z); dabei ist (z) gleich dem Produkt aus allen untersuchten Parametern (a) und der Gesamtanzahl der Mitglieder einer Patientengruppe (m).

$$RT = \frac{n}{z} = \frac{n}{a \cdot m} ;$$

anders ausgedrückt heißt das:

$$RT = \sum_{i=1}^{\infty} \frac{d_i}{i} ;$$

$$\begin{aligned} \text{mit } d_i &= 0 \text{ für } p > 0.05, \\ d_i &= 1 \text{ für } p \leq 0.05, \\ i &= a \cdot m. \end{aligned}$$

Diese RT-Werte werden in % oder als Werte zwischen 0 und 1 angegeben. Die folgende Abb. 11 zeigt die RT-Werte von vier verschiedenen Gruppen (Medikationsgruppen) für die Perioden $\tau = 24, 12$, und 8 h, dargestellt in Form von Säulenhistogrammen. Zur Testung von Unterschieden zwischen den einzelnen Gruppen wurde für diese RT-Werte der χ^2 -Test angewandt, was in der Tabelle 5 anhand eines Beispiels von zwei Gruppen aus der Abb. 11 illustriert werden soll.

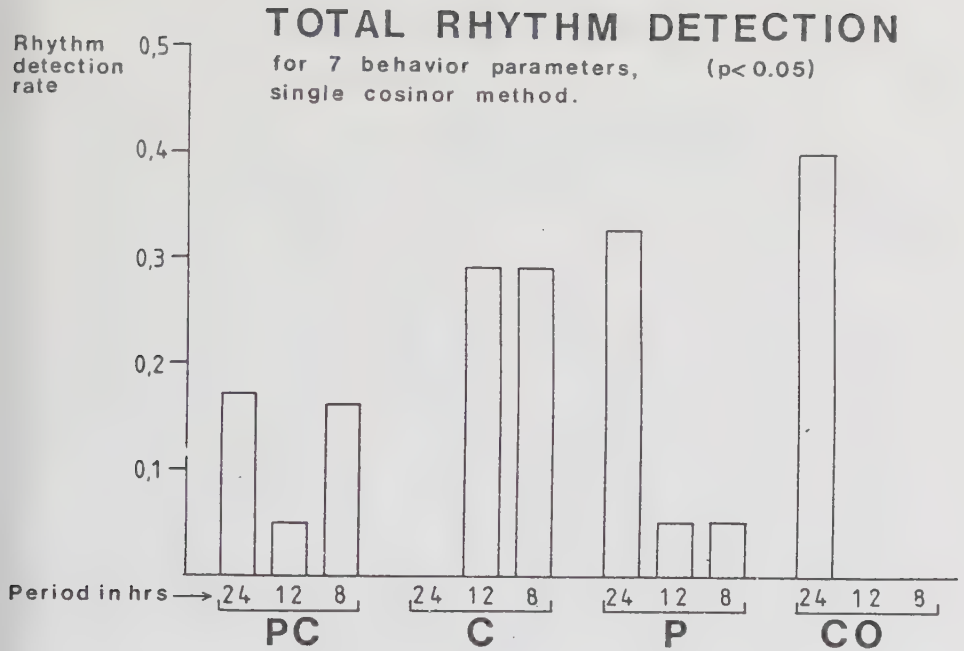


Abb. 11 - Rhythmusdetektionskoeffizient (rhythm detection rate) von drei Medikationsgruppen und der Kontrollgruppe im Vergleich.

Medikationsgruppen: PC = Phenobarbital und Clonazepam;
C = Clonazepam; P = Phenobarbital; CO = Kontrollgruppe.
Erläuterung siehe Text und Kapitel IV.3..

Tabelle 5: χ^2 -Test (Vierfeldertest) zum Vergleich der Rhythmustendenzkoeffizienten, hier zwischen zwei Gruppen (PC und Co).

		24-Stunden-Periodik		Summe
		$p \leq 0.05$	$p > 0.05$	
Medikationsgruppe	PC	5 n_{11}	20 n_{12}	25 $n_{1.}$
	Co	6 n_{21}	3 n_{22}	9 $n_{2.}$
Summe		11 $n_{.1}$	23 $n_{.2}$	34 $n_{..}$

- Errechnung der Prüfgröße χ^2_{emp} :

$$\chi^2_{\text{emp}} = \frac{n_{..}(n_{11}n_{22} - n_{12}n_{21})^2}{n_{1.}n_{2.}n_{.1}n_{.2}} ;$$

- anschließend Vergleich von χ^2_{emp} mit χ^2_{tab} (einem tabellierten χ^2 -Wert aus der χ^2 -Tabelle) unter Berücksichtigung des Freiheitsgrades FG:

FG = (Spaltenzahl - 1) · (Zeilenzahl - 1); hier $(2-1) \cdot (2-1) = 1$.

$$\chi^2_{\text{tab}} = 6.635 \text{ (FG = 1; } p \leq 0.01)$$

$\chi^2_{\text{emp}} > \chi^2_{\text{tab}}$ damit $p_{\text{emp}} < p_{\text{tab}} = 1\% \longrightarrow$ Unterschied signifikant.

Dies bedeutet in obigem Beispiel:

$$\chi^2_{\text{emp}} = 6.58;$$

damit $\chi^2_{\text{emp}} < \chi^2_{\text{tab}}$ ($p \leq 0.01$); Unterschied nicht signifikant.

Tabelle 6 - Rhythmustendenzkoeffizienten (RT) für
die Einzelindividuen (zusammenfassende Aufstel-
lung zu Kapitel IV.1.)

Patient		Alter (Mon.)	RT in % für die Perioden			RT _{24-8h}
Nr.	Name		$\tau = 24h$	$\tau = 12h$	$\tau = 8h$	
1a	D.F.	22	10	0	15	- 5
2a	M.L.	8	11	23	0	+11
2b	M.L.	10	0	12	6	- 6
3a	A.F.	44	21	5	0	+21
4a	M.Hg.	20	30	9	4	+26
4b	M.Hg.	26	10	5	10	0
5a	D.L.L.	12	11	21	21	-10
6a	N.K.	30	11	35	0	+11
7a	N.B.	84	36	0	0	+36
8a	M.K.	10	6	6	6	0
8b	M.K.	13	33	5	5	+28
9a	M.S.	11	5	5	21	-16
9b	M.S.	13	28	0	0	+28
10a	M.Hb.	10	12	19	12	0
10b	M.Hb.	11	25	15	0	+25
11a	M.D.	5	5	0	0	+ 5
Co1	N.B.	10	15	5	0	+15
Co2	K.M.	19	44	11	0	+44
Co3	M.E.	21	22	0	0	+22

RT-Koeffizient berechnet unter Einschluß aller 28 Parameter
und des EEG (Variable ZV) nach der Formel (s. Kap. III.3.2.3.):

$$RT = \sum_{i=1}^{29} \frac{d_i}{i} ; \text{ wobei hier } i = a, \text{ da } m = 1 \text{ (} i = a \cdot m; \text{ wegen Einzelauswertung ist hier } m = 1 \text{)}.$$

$RT_{24-8h} = RT \text{ für } (\tau)=24h - RT \text{ für } (\tau)=8h$. Je kleiner der
Wert von RT_{24-8h} ist, desto mehr überwiegen ultradiane
8-Stunden-Rhythmen.

Co1 bis Co3 sind die drei gesunden Kontrollprobanden.

IV. ERGEBNISSE

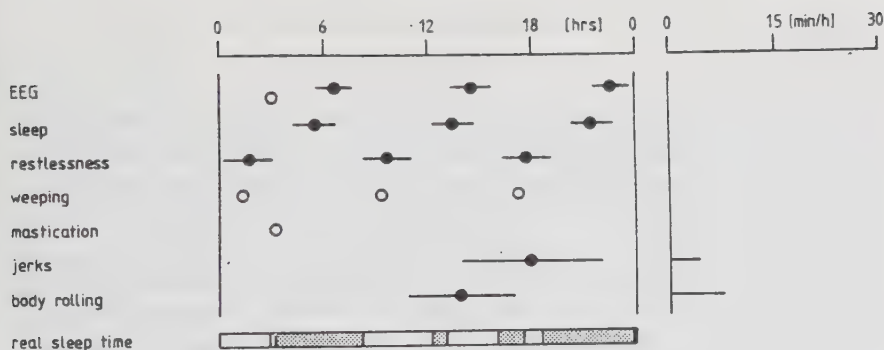
Im folgenden Teil sollen die Resultate referiert werden, die mit Hilfe der im vorigen Kapitel erläuterten Methodik zustandekamen. Dabei werden verschiedene, für die Therapie und Klinik wichtige Aspekte kindlicher Anfallsleiden herausgearbeitet, weiterhin der Einfluß von Geschlecht und Alter auf die Resultate kritisch betrachtet, und schließlich die epileptischen Anfälle selbst als rhythmisches Phänomen untersucht. Zunächst aber sollen die individuellen Besonderheiten der Verhaltensrhythmen der einzelnen Patienten Beachtung finden.

1. Einzel-Verhaltensprofile der Kinder

Die Darstellung der Verhaltensmuster der einzelnen Kinder erfolgt hauptsächlich anhand der sogenannten Acrophasogramme (siehe methodischer Teil, Kap. III. 3.2.2.). In diesen werden ausschließlich die Acrophasen und die Amplituden der mit dem Single Cosinor errechneten Sinusoidalen abgebildet. Die links aufgetragene Abszisse zeigt jeweils die Uhrzeit eines gesamten Tages (= 24 Stunden) an. Die Acrophase einer circadianen Periodik erscheint deshalb nur einmal auf der Abbildung, 12-Stunden-Rhythmen zeigen dagegen zwei und acht-Stunden-Rhythmen drei Acrophasen pro 24 Stunden.

Die rechts aufgetragene Abszisse zeigt die Amplitude von signifikanten ($p < 0,05$) 24-Stunden-Rhythmen an. Diese Beschränkung auf circadiane Amplituden erfolgte deshalb, weil die Darstellung und Berücksichtigung von ultradianen Amplituden in der gleichen Abbildung didaktisch eher verwirrend als erhellend wäre. Zudem liegt in diesem Lebensalter ein Hauptaugenmerk auf der Beobachtung der Entwicklung einer Circadianperiodik im Rahmen der physiologischen Reifung des Säuglings (siehe Kapitel II.2.).

Die Ordinate listet die einzelnen Parameter auf. Die deutschen Übersetzungen der englischen Verhaltensparameter finden sich nebst der Definition im Methodikteil unter III.2. (da die Resultate mehrfach international publiziert wurden, sind die Abbildungen teilweise in englischer Sprache beschriftet).



D. F., 22 m.

Abb. 12 - Verhaltensacrophasogramm von D. F., 22 Monate alt, männlich, BNS-Epilepsie, Therapie: Clonazepam und Phenobarbital.

- = Acrophasen mit 5 %-Konfidenzintervallen ($p < 0.05$).
- = Maxima ($p < 0.1$).
- ▨ = Reelle Schlafzeiten.
- = Amplituden in Min/h (wird nur für 24-Stunden-Periodik angegeben).

In dieser Art von Abbildung kommen sowohl circadiane als auch ultradiane Perioden zur Darstellung. Beträgt die Periode (τ) = 24 h, sieht man nur eine einzige Acrophase (bzw. ein Maximum), ist (τ) dagegen 12 oder 8 h, erscheinen zwei oder drei Acrophasen pro 24 Stunden (von 0.00 bis 0.00 h).

Die Bedeutung und Definition der einzelnen Verhaltensparameter wird in Kapitel III.2.1. genau erläutert (siehe dort). Die Bezeichnungen sind deshalb in englischer Sprache, weil die Resultate mehrfach auf internationalen Kongressen vorgestellt wurden (HALLEK 1983, 1984).

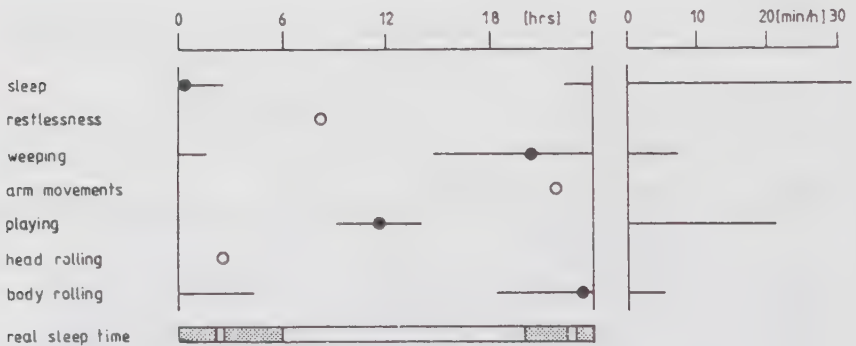
Die Bedeutung der Symbole gilt für alle Verhaltensacrophasogramme, weshalb im folgenden nur noch auf diese Abbildung verwiesen werden wird.

Die Patienten werden in der gleichen Reihenfolge vorgestellt wie im Abschnitt III.1., das heißt die Zusammenstellung ist nicht nach nosologischen, therapeutischen oder ähnlichen Gesichtspunkten geordnet, sondern nach der datumsbezogenen Durchnummerierung (Codierung) der Patienten.

Patient Nr. 1, D. F.

Dieses Kind wurde zweimal beobachtet, wobei die zweite Untersuchung jedoch aus technischen Gründen abgebrochen werden mußte; sie reicht daher für die Beurteilung von 24-Stunden-Rhythmen nicht aus. Hinsichtlich des Auftretens von ultradianen Periodiken (8 und 12 Stunden) zeigte sie ganz ähnliche Resultate wie die erste.

Die Abb. 12 macht auf den ersten Blick ein Vorherrschen von ultradianen 8-Stunden-Rhythmen deutlich. Dies ist im Alter von 22 Monaten sicher nicht normal. Davon wird man sich schnell überzeugen, wenn man zum Vergleich das Acrophasogramm des Verhaltens eines gleichaltrigen, gesunden Kontrollkindes betrachtet (siehe Abb. 13).



Control 3, 21 m.

Abb. 13 - Verhaltensacrophasogramm eines gesunden (Kontroll-) Kindes, 21 Monate alt, ohne Therapie. Weitere Erläuterungen siehe Abb. 12.

Das gesunde, 21 Monate alte Kind besitzt einen klar gegliederten, circadianen Schlaf-Wach-Rhythmus mit hauptsächlichlicher Aktivität am Tage (Spielverhalten mit Maximum kurz vor Mittag). Die Amplituden sind bei diesem Kind höher als bei dem kranken Kind D. F. (besonders deutlich wird dies beim Schlafrhythmus).

D. F., der während des gesamten Beobachtungszeitraumes unruhig war, sich herumwälzte, kratzte, mit dem Kopf gegen die Wände schlug und teilweise einfach nicht stillhalten konnte, hat dagegen ein sehr diffus erscheinendes Schlafmuster, dem ein 8-Stunden-Rhythmus zugrundezuliegen scheint. Mit diesem Schlafmuster geht alle 8 Stunden eine Verlangsamung der EEG-Grundaktivität (EEG; berechnet anhand des EEG-Frequenz-Trends bzs. der zusammengesetzten Variable ZV, siehe Kapitel III.3.1.2.) einher, was die Kopplung der Variable ZV mit dem Schlaf erneut gut demonstriert. Dies ist natürlich nicht überraschend, da ein Überwiegen niedriger Frequenzen im EEG vor allem in tieferen Schlafstadien (Stadium D und E nach LOOMIS) erwartet wird (NEUNDÖRFER 1975).

Die Acrophasen von Weinen und Unruhe liegen, ebenfalls erwartungsgemäß, genau zwischen denen von Schlaf und EEG-Verlangsamung. Bereits in der Einzelauswertung erhalten wir somit einen ersten Hinweis auf die recht große Genauigkeit und Aussagekraft der hier verwendeten Beobachtungs- und Auswertungsmethodik.

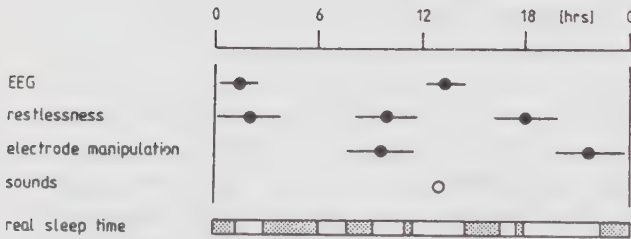
Ob die abends gehäuften Zuckungen in Abb. 12 eventuell Krampfäquivalente darstellen, ließ sich auch nach einer gezielten EEG-Auswertung nicht zweifelsfrei klären. Die nächtliche Beruhigung des erethischen Kindes bestand lediglich darin, daß es das ständige Herumwälzen teilweise einstellte, woraus die Acrophase für diesen Parameter bei 13.00 Uhr resultiert. Die im Verhalten dieses Kindes auffälligen Kauautomatismen scheinen eine statistisch allerdings nicht signifikante ($0.1 > p > 0.05$), tageszeitliche Häufung zu besitzen, die genau mit dem Tagesminimum der EEG- Grundaktivität (Acrophase von "EEG") zusammenfällt (bei 3 Uhr).

Patient Nr. 2, M. L.

Dieses Kind wurde insgesamt dreimal untersucht bzw. polygraphisch abgeleitet, nämlich im Alter von 8, 10 und 12 Monaten. Diese Zeitpunkte waren von Änderungen im



M.L., 8 m.



M.L., 10 m.

Abb. 14 - Verhaltensacrophasogramm von M. L. mit 8 und 10 Monaten, bei der ersten Untersuchung BNS-Epilepsie mit Hypsarrhythmie (Therapie Clonazepam), bei der zweiten Untersuchung BNS-Epilepsie im Intervall (Kombinationstherapie mit Clonazepam und Phenobarbital). Weitere Erläuterungen siehe Abb. 12.

EEG-Befund des Kindes bestimmt, der sich unter zunächst alleiniger, dann mit Phenobarbital kombinierter Clonazepam-Therapie ständig besserte. Die erste 24-Stunden-Ableitung zeigte eine ständige Hypsarrhythmie, die zweite vorwiegend ein EEG im anfallsfreien Intervall und die dritte ein normales EEG. Hier soll vor allem auf die beiden ersten Untersuchungen eingegangen werden (siehe Abb. 14), die mit einem gesunden Kind gleichen Alters verglichen werden (Abb. 15).

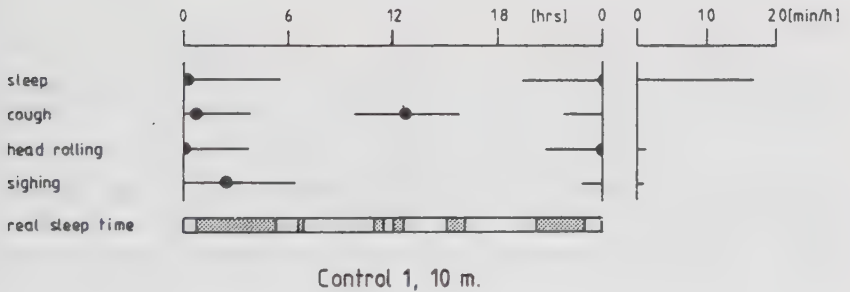


Abb. 15 - Verhaltensacrophasogramm eines gesunden (Kontroll-) Kindes, 10 Monate alt, ohne Therapie. Weitere Erläuterungen siehe Abb. 12.

Interessant sind weiterhin die angedeuteten Rhythmen ($0.1 > p > 0.05$) der Stereotypien, wie des Kopffrollens (circadian) und des Zähneknirschens (12- bzw. 8-Stunden-Periodik).

Die pathologische Salivation könnte bei diesem Kind eine reflektorisch bedingte Hypersekretion der Speicheldrüsen nach Mahlzeiteinnahme sein, da beide Acrophasen (nicht signifikant; $p < 0.1$) zeitlich gut korrelieren (Gipfelwerte gegen 12.00 Uhr).

Insgesamt ist der Anteil circadianer Rhythmen (berechnet mittels RT) bei diesem Kind mit 21% im Vergleich zu anderen, jüngeren Kindern relativ hoch, in Relation zu dem Altersvorsprung und im Vergleich mit den gesunden Kontrollkindern aber eher zu niedrig (siehe Tabelle 6).

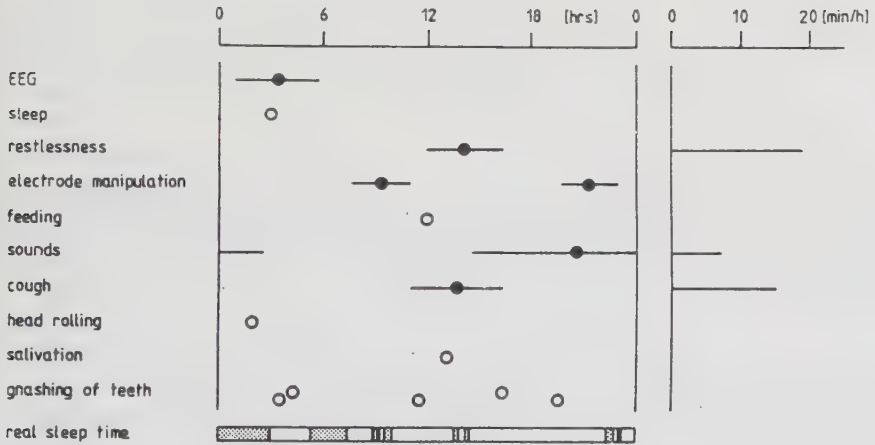
Patient Nr. 4, M. Hg.

Dieses zweimal beobachtete Kind bietet sowohl klinisch als auch hinsichtlich der Resultate in dieser Studie einen sehr interessanten Verlauf.

Zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung noch mit normalem EEG und ohne Behandlung kam M. Hg. mit etwa 21 Monaten unter der Diagnose eines myoklonisch-astatischen Petit mal (im EEG aber immer wieder auch hypsarrhythmieähnliche Befunde) erneut in klinische Behandlung.

Diese klinische Verschlechterung findet in der Abbildung 17 ihren deutlichen Ausdruck: der Anteil circadianer Rhythmik im Verhalten (RT-Werte, siehe auch Tabelle 6) ging deutlich zurück; mit 20 Monaten betrug er noch 30% (Schlafen, Unruhe, Armbewegungen, Spielen, Opisthotonus, Kopfnicken), mit 26 Monaten dagegen nur 10% (Weinen, epileptische Anfälle). Und während im Alter von 20 Monaten ultradiane 8-Stunden-Rhythmen mit 4% sehr schwach ausgeprägt sind, sind sie 6 Monate später gleich häufig wie die circadianen Rhythmen (10%).

Besonders eindrucksvoll ist in diesem Zusammenhang aus chronobiologischer und entwicklungsphysiologischer Sicht das Umschlagen eines völlig normalen Spielverhaltens mit circadianer Periodik im Alter von 20 Monaten (Maximum bei 15 Uhr) in einen 8-Stunden-Spielrhythmus ein halbes Jahr später. Das Kind erwachte nachts, um zu spielen (3 Uhr - 11 Uhr - 19 Uhr)!



A. F., 44 m.

Abb. 16 - Verhaltensacrophasogramm von A.F., 44 Monate alt, Petit mal-Epilepsie vom zentrencephalen Typ, Therapie Ethosuximid. Weitere Erläuterungen siehe Abb. 12.

Bei dem 8 Monate alten Mädchen M. L. fallen zunächst das "zerfranste" Schlafmuster, das einer 12-Stunden-Periodik und einer angedeuteten 24-Stunden-Periodik unterliegt, die recht eindeutige circadiane Periodik des Anfallsgeschehens (sowohl der Augenkrämpfe als auch der epileptischen Krämpfe) und das Vorherrschen einer 12-Stunden-Periodik bei den restlichen Variablen auf: Kaustereotypien, Armbewegungen und Elektrodenmanipulation (letztere wohl als Ausdruck einer gesteigerten Aktivität des Kindes, da eine starke Unruhe seitens des Kindes ein Lockern der Elektroden begünstigt).

Besonders interessant ist, daß die eindeutige circadiane Periodik des Anfallsgeschehens genau mit der Verlangsamung der EEG-Grundaktivität (Variable ZV) einhergeht. In diesem Falle wäre also eine Förderung zerebraler Anfälle durch die verlangsamte Grundaktivität denkbar.

Zwei Monate später fällt auf, daß trotz des deutlich verbesserten EEG-Befundes (Beschreibung siehe Kapitel III.1.) das Verhaltensmuster eher verschlechtert erscheint. Zwar ist das Schlaf-Wach-Muster gegliederter, es zeigt jedoch ebenso wenig eine circadiane Periodik wie alle anderen Parameter. Der Anteil der signifikanten circadianen Verhaltensrhythmen, berechnet mit dem Rhythmustendenzkoeffizienten RT (siehe Kapitel III.3.2.2.), ist sogar deutlich von 11% auf 0 (!) zurückgegangen.

Der Vergleich mit dem 10 Monate alten und gesunden Kontrollkind spricht beinahe für sich. Letzteres zeigt eine klare, recht hochamplitudige circadiane Periodik fast aller Parameter, wie es in diesem Alter zu erwarten ist (vor allem der Schlaf hat eine hohe Amplitude).

Patient Nr. 3, A. F.

Dieses schon fast 4 Jahre alte, schwerst behinderte Kind mit einer Petit mal-Variant-Epilepsie zeigt trotz seines Alters noch ein unregelmäßiges, d.h. keiner biologischen Periodik eindeutig zuzuordnendes Schlafmuster, wenngleich die Aktivitäten vorwiegend circadian organisiert erscheinen (Unruhe, Lautäußerungen, Husten). Auch das EEG zeigt eine Circadianperiodik ($p < 0.05$), die mit der statistisch nicht signifikanten ($p > 0.05$) Schlafrhythmik eng korreliert erscheint (beide Maxima bzw. Acrophasen bei 3.00 Uhr; s. Abb. 16).

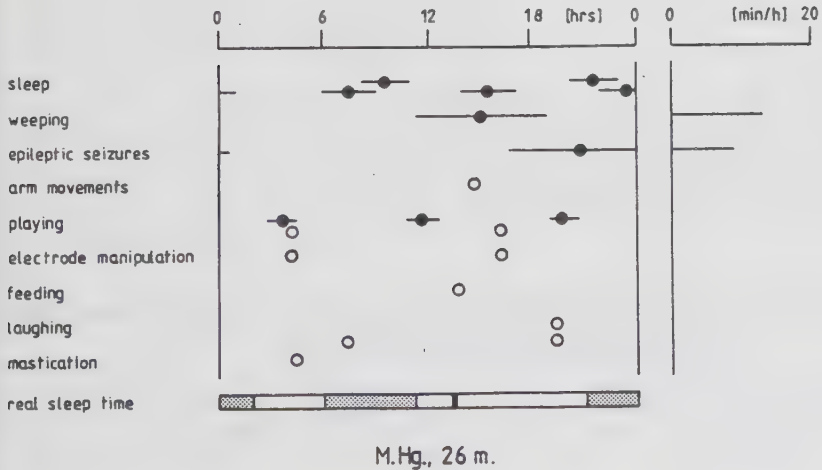
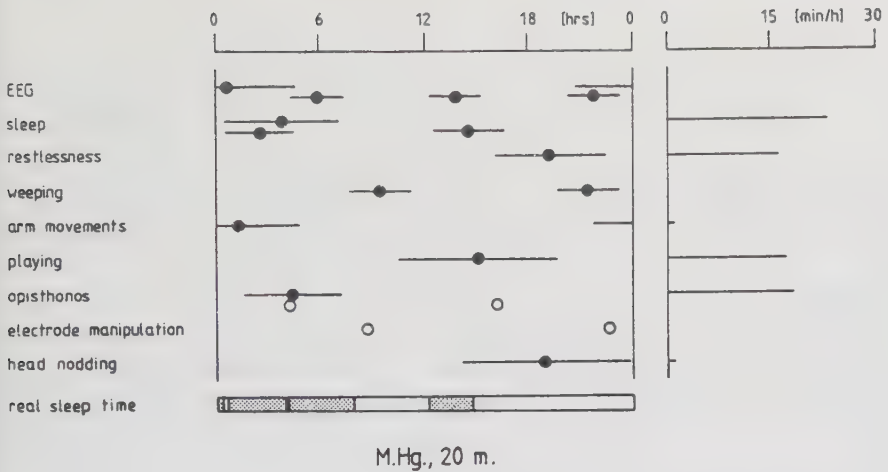


Abb. 17 - Verhaltensacrophasogramme von M. Hg., mit 20 Monaten normales EEG und keine Therapie, mit 26 Monaten BNS-Epilepsie im Intervall, Therapie Phenobarbital. Weitere Erläuterungen siehe Abb. 12.

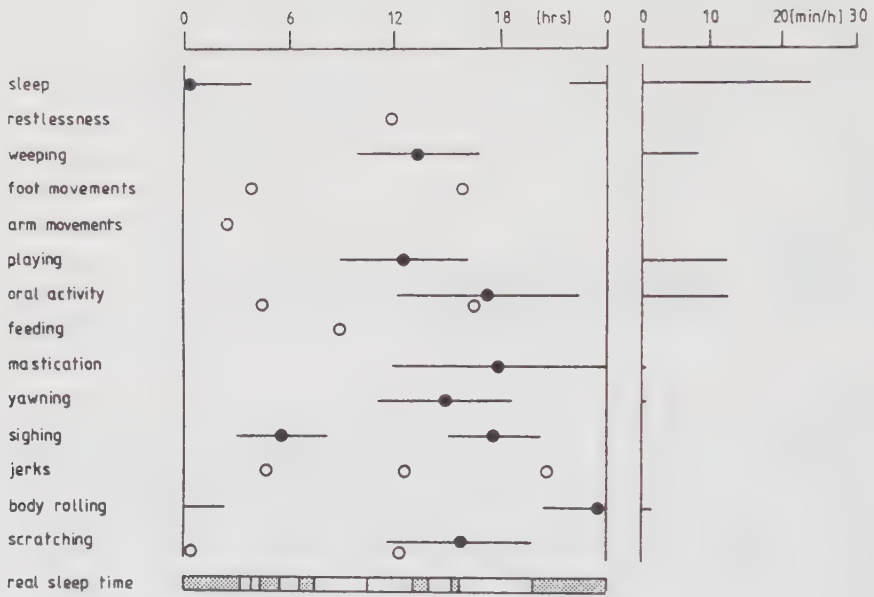


Abb. 18 - Verhaltensacrophasogramm von einem gesunden (Kontroll-) kind, 19 Monate alt, ohne Therapie.
Weitere Erläuterungen siehe Abb. 12.

Die circadianen Rhythmen nahmen von der ersten zur zweiten Untersuchung nicht nur in ihrer Menge ab, sondern auch in ihrer Amplitude (rechter Teil der Graphik).

Das EEG der ersten Aufzeichnung zeigt wie bei den meisten anderen Kindern eine deutliche Synchronisierung mit dem Schlaf-Wach-Rhythmus, der circadian ist (bei der zweiten Ableitung war die EEG-Digitalisierung technisch perfekt).

Der Vergleich mit den beiden etwa gleichaltrigen Kontrollkindern (19 und 21 Monate alt) ist in beiden Fällen eindrucksvoll, zeigt aber besonders drastische Unterschiede zur zweiten Untersuchung (M. Hg., 26 Monate). Im Alter von 20 Monaten ist der Unterschied zu den Acrophasogrammen gesunder Kinder nicht ganz so deutlich (vergleiche die Abb. 13 und 18).

Interessant sind weiterhin bei der ersten Verhaltensbeobachtung von M. Hg. die circadianen Rhythmen des stereotypen Kopfnickens (head nodding; Acrophase gegen 18 Uhr) und der Opisthotonus-Haltung ($\emptyset$ gegen 4.00 Uhr mit hoher Amplitude), die das Kind bevorzugt während des Schlafes einnimmt.

Bei der zweiten Untersuchung sind zudem die eindeutige ($p < 0.05$) circadiane Häufung der epileptischen Anfälle am Abend gegen 21.00 Uhr und das ihr um etwa 6 Stunden vorausgehende Maximum des Weinens (als Ausdruck einer prä-iktischen Beunruhigung?) festzustellen. Kauautomatismen tendieren (wie einige andere Parameter) ebenfalls zu einer circadianen Rhythmik (ca. 3.00 h; $0.1 > p > 0.05$).

Patient Nr. 5, D.-L. L.

Auch bei diesem 1 Jahr alten, schwerst cerebral geschädigten Kind mit einer BNS-Epilepsie (Abb. 19) ist der Vergleich mit dem 10-monatigen Kontrollkind (siehe Abb. 15) eindrucksvoll.

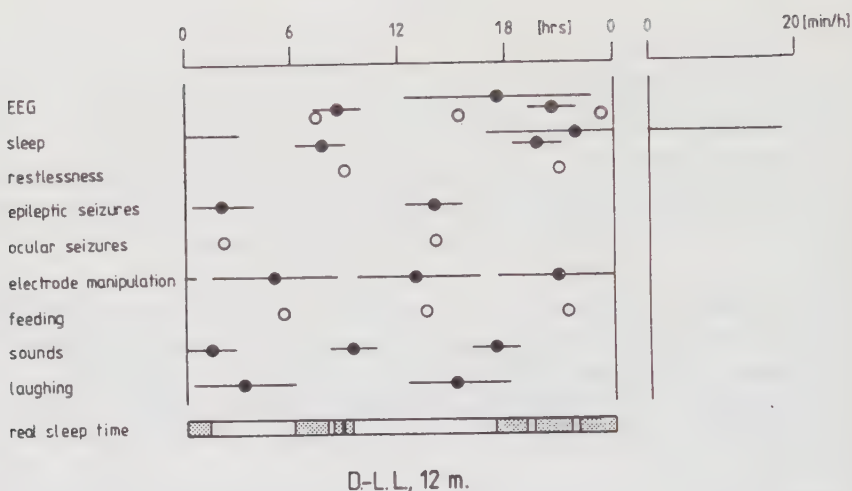


Abb. 19 - Verhaltensacrophasogramm von D.-L. L., 12 Monate alt, BNS-Epilepsie mit Hypsarrhythmie, Therapie Clonazepam und Phenobarbital. Weitere Erläuterungen siehe Abb. 12.

Bei dem Patienten D.-L. L. beträgt der Anteil circadianer Verhaltensrhythmen nur 11%, die circahemidiane (12 h) und die 8-Stunden-Periodik überwiegen mit je 21% (RT-Koeffizient für Einzelindividuen; siehe Tabelle 6). Daher ist auch der Wert RT_{24h-8h} negativ (-10%).

Anders verhält es sich dagegen bei dem 2 Monate jüngeren Kontrollkind (Abb. 15): die circadianen Rhythmen dominieren mit einem Anteil von 15%, 8-Stunden-Rhythmen tauchen überhaupt nicht auf (RT-Wert = 0). Wäre D.-L. L. ein gesundes Kind, würde man einen größeren circadianen Rhythmus-Anteil als beim Kontrollkind erwarten, da die Reifung des Organismus normalerweise zu einer Vermehrung circadianer Rhythmik führt (wie in Kapitel II.2. dargelegt).

Die Korrelation des EEG-Parameters (EEG: variable ZV) mit dem Schlaf ist auch hier wieder gegeben: beide zeigen eine circahemidiane und eine circadiane Periodik mit sehr eng beieinander liegenden Acrophasen. Die epileptischen Anfälle haben bei diesem Patienten eine circahemidiane Rhythmik, deren Acrophasen sich im Wachzustand

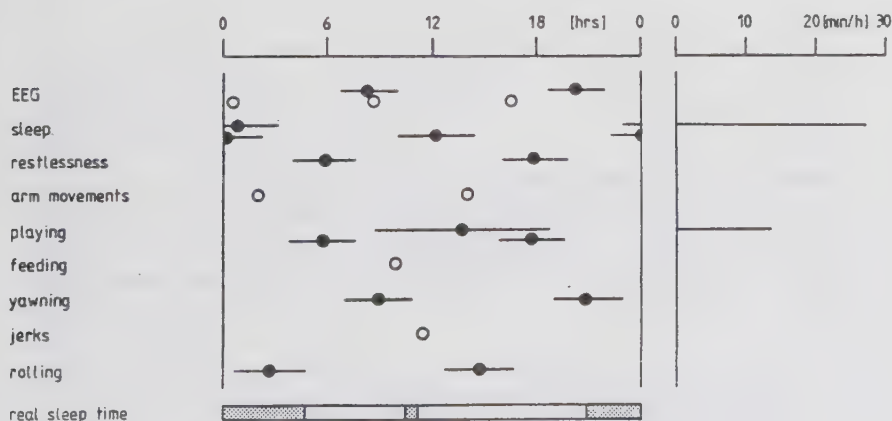
befinden; dies steht im Gegensatz zu den Beobachtungen bei einigen anderen Kindern (Patient 2a mit 8 Mon.; Pat. 4b mit 26 Mon.; Pat. 9b mit 13 Mon.), wo die Anfälle im Schlaf verstärkt auftreten.

Das Lachen ist mit den Anfallsäquivalenten genau synchron (Augenkrämpfe und epileptische Anfälle). Dafür gibt es eine einfache Erklärung: häufig wurde ein Krampfanfall bei diesem Patienten mit einem kräftigen Juchzer oder Lacher beschlossen, was in diesem Acrophasogramm seinen Ausdruck findet.

Patient Nr. 6, N. K.

Bei diesem 2 1/2 Jahre alten Mädchen (Abb. 20) mit myklonisch-astatischem Petit mal fällt bereits auf den ersten Blick der relativ geringe Anteil circadianer Rhythmen und der hohe Anteil an persistierenden 8- und 12-Stunden-Rhythmen auf. Der Rhythmustendenzkoeffizient für die Periode $\tau = 24$ h beträgt nur 11%, was selbst noch weniger ist als der RT-Wert des nur 10 Monate alten gesunden Kontrollkindes (15%) und erheblich weniger als der circadiane Anteil der beiden Kontrollkinder (Tab. 6).

Das Verhaltensacrophasogramm setzt sich zu einem anschaulichen Bild zusammen: die circahemidianen Schlafrhythmen befinden sich in exakter Antiphasse zu Unruhe und Spielverhalten; dem Schlaf geht jeweils das Gähnen (yawning) in 12stündiger Periodik voraus, es schließt sich in der Aufwachphase das Herumwälzen (rolling) an.



N.K., 30 m.

Abb. 20 - Verhaltensacrophasogramm von N.K., 30 Monate alt, myklonisch-astatischer Petit mal, Therapie Primidon. Weitere Erläuterungen siehe Abb. 12.

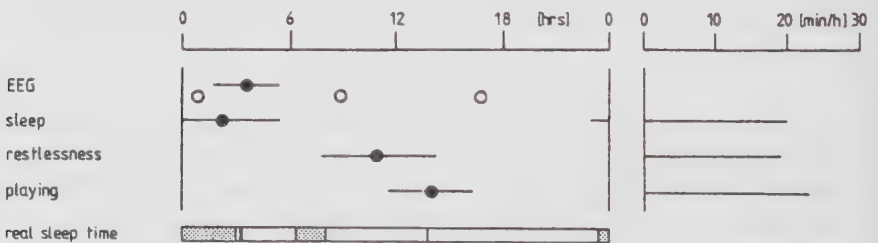
Auffällig sind zudem die den Schlafacrophasen um ca. 4 Stunden vorangehenden Acrophasen des EEGs. Schlaf und EEG sind hier ausnahmsweise nicht exakt synchron.

Die Zuckungen (mit angedeuteter Rhythmik) sind bei dieser Patientin mit Sicherheit keine Anfallsäquivalente, wie die nachträgliche sorgfältige Auswertung von EEG und Verhaltensbeobachtung ergab.

Patient Nr. 7, N. B.

Daß ein 7 Jahre altes, leicht cerebralparetisches Kind mit Lennox-Syndrom in diese Studie Eingang findet, mag auf den ersten Blick verwundern. Doch zu Vergleichszwecken erschien uns diese Patientin wichtig.

Man sieht im Acrophasogramm eine gut entwickelte, hochamplitudige Circadianperiodik (in EEG, Schlafen, Spielen, Unruhe); auffällig ist lediglich, daß das Kind spät einschläft und eine kurze Schlafdauer hat (siehe Abb. 21).



N.B., 84 m.

Abb. 21 - Verhaltensacrophasogramm von N.B., 84 Monate alt, Lennox-Syndrom, Therapie Primidon. Weitere Erläuterungen siehe Abb. 12.

Patient Nr. 8, M. K.

Die longitudinale Beobachtung dieser Patientin gibt ein Beispiel für eine leichte Besserung des chronobiologischen Verhaltensmusters: ein völlig amorphes Schlafmuster mit 10 Monaten, das sich im Verlauf leicht bessert und zumindest, mit 13 Monaten, einen circadianen Rhythmus annimmt, eine zunehmende Differenzierung des sonstigen Verhaltens mit circadianer Periodik (Fuß- und Armbewegungen, Unruhe), das Zunehmen der circadianen Komponente insgesamt von der ersten zur zweiten Beobachtung (von 6% auf 33%; RT für $\tau = 24$ h) und schließlich die Herstellung eines vollständigen Synchronismus von Hirnaktivität (EEG) und Schlaf-Wach-Zyklus sind die Belege für diesen positiven Verlauf.

Ähnlich wie bei Patient 2 (M. L.) zeigt sich auch hier, daß die chronobiologische bzw. rhythmometrische Befundbesserung nicht unbedingt mit einer klinischen und elektroencephalographischen Besserung des BNS-Anfallsleidens korreliert: das Gegenteil ist der Fall. Während nämlich das Kind zum Zeitpunkt der ersten Ableitung mit 10 Monaten nach Durchführung einer 6wöchigen ACTH-Kur einen EEG-Befund aufwies, der frei von Hypsarrhythmie-Strecken war, hatte es bei der zweiten Ableitung im EEG das Bild einer s t ä n d i g e n Hypsarrhythmie. In den Beobachtungsbögen protokollierten wir dagegen beim ersten Mal ein Kind in völlig apathischem Dämmerzustand, das beim zweiten Mal wesentlich wacher schien und nach jedem Anfall heftig schrie.

Über die möglichen Ursachen dieser Änderungen der chronobiologischen Verhaltensrhythmen wird noch zu reden sein. Doch soll anhand dieses Beispiels erneut daraufhingewiesen werden, daß eine EEG-Befund-Besserung nicht gleichzusetzen ist mit einer Besserung aller klinischen Parameter. Was die BNS-Epilepsie angeht, ist möglicherweise das Gegenteil der Fall.

Anzumerken ist bei der zweiten Beobachtung noch die Häufung des Opisthotonus während des Tages, in Antiphasse zum Schlaf (vergleiche dazu Patient 4a, M. Hg.). Die klinisch beobachteten epileptischen Anfälle besitzen bei diesem Kind einen ultradianen Rhythmus ($\tau = 8$ h).

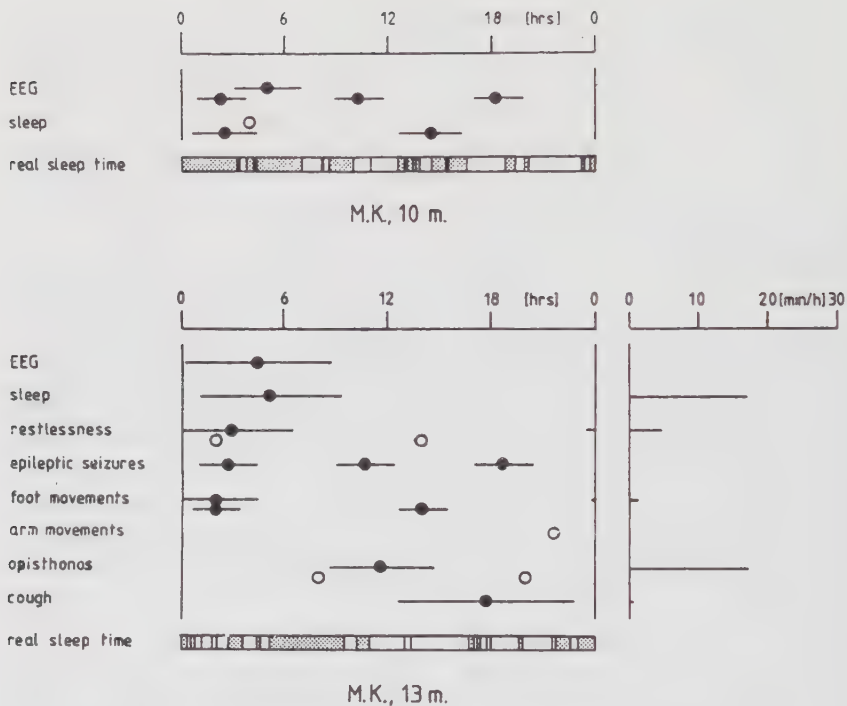


Abb. 22 - Verhaltensacrophasogramm von M. K., mit 10 Monaten BNS-Epilepsie im Intervall (Therapie Phenobarbital und Dexamethason), mit 13 Monaten mit Hypsarrhythmie (Therapie Dexamethason, Phenobarbital und Clonazepam). Weitere Erläuterungen siehe Abb. 12.

Patient Nr. 9, M. S.

Ähnlich wie bei der vorigen Patientin Nr. 8 können wir auch hier eine deutliche Besserung im Verlauf feststellen. Bis zum 11. Monat wurde M. S. zunächst wegen einer BNS-Epilepsie behandelt, zum Zeitpunkt der ersten Beobachtung hatte sie jedoch schon ein vorwiegend hypsarrhythmiefreies EEG, ohne Anhaltspunkt für ein anderes Epilepsieleiden zu geben (daher Einreihung in die Gruppe I, d.h. BNS-Epilepsie im anfallsfreien Intervall).

Die erste Untersuchung (Abb. 23) zeigt ein Vorherrschen von 8-Stunden-Rhythmen, wie wir es inzwischen schon bei Kindern mit BNS-Anfällen im hypsarrhythmiefreien Intervall kennen (siehe die Patienten Nr. 1, 2, 4, 8); bei diesem Kind treten sie sogar bei allen Verhaltensparametern auf, die eine Rhythmik aufweisen. Eine circadiane Periodik ist lediglich im EEG zu finden, dessen Acrophase für $\tau = 24$ h genau in die Phase der größten Aktivität fällt, also in die Phase mit den Maxima der 8-Stunden-Rhythmen von Unruhe, Armbewegungen und Husten, aber genau in Antiphase zum Schlaf. Wie wir bei fast allen anderen Kindern sehen konnten, geht die Verlangsamung der EEG-Grundaktivität normalerweise mit einer Abnahme des Wachheitsgrades einher. Die Entkoppelung von EEG- und Schlafrhythmus bei diesem Kind könnte methodische Gründe haben, oder aber Ausdruck einer internen Desynchronisation von EEG-Grundaktivität und cerebralen Schlaf- und Wachzentren sein.

Der Vergleich mit dem 10 Monate alten Kontrollkind (siehe Abb. 15) demonstriert deutlich das Ausmaß der chronobiologischen Retardierung des epileptischen, kranken Kindes.

In der zweiten Untersuchung, zwei Monate später, finden sich deutliche Änderungen: zu diesem Zeitpunkt war die Epilepsie klinisch und elektroencephalographisch in einen myklonisch-astatischen Petit mal übergegangen (siehe auch Anhang). Der Anteil der circadianen Rhythmik (RT-Koeffizient, siehe Tab. 6) nimmt von 5% auf nunmehr 28% zu. Im Acrophasogramm des Verhaltens tritt ein klar gegliederter, hochamplitudiger Schlaf-Wach-Rhythmus mit einer (Re-)Synchronisation von EEG und Schlaf auf; davon deutlich abgesetzt sind die Acrophasen der Armbewegungen, Lautäußerungen und der

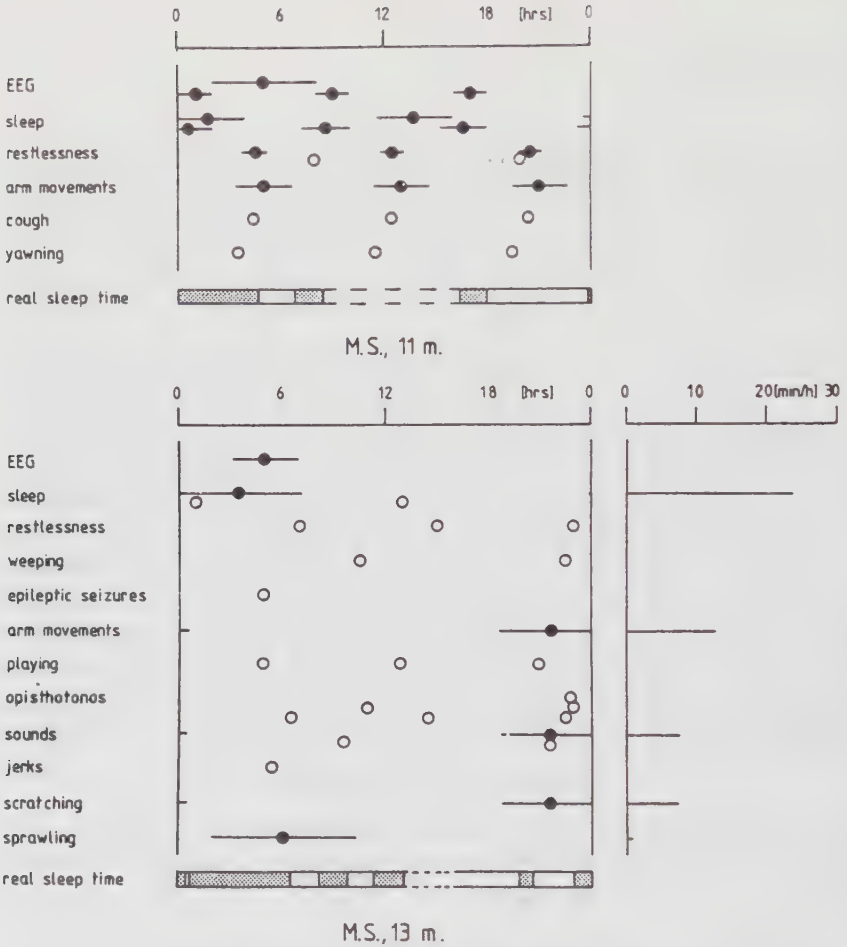


Abb. 23 - Verhaltensacrophasogramme von M. S., mit 11 Monaten BNS-Epilepsie im Intervall (Therapie Clonazepam), mit 13 Monaten myoklonisch-astatischer Petit mal (Therapie Phencobarbital). Weitere Erläuterungen siehe Abb. 12.

Kratzautomatismen (scratching). Das Räkeln (ebenfalls circadian; sprawling) schließt sich an den Schlaf an. Bei einigen anderen Parametern bleiben noch 8-Stunden-Rhythmen erhalten, jedoch sind diese nicht signifikant ($0.1 > p > 0.05$).

Die epileptischen Anfälle, die in diesem Falle trotz gründlicher EEG-Überprüfung häufig nicht eindeutig von den ebenfalls notierten Zuckungen zu unterscheiden waren, scheinen einen circadianen Rhythmus ($0.1 > p > 0.05$) und Synchronismus mit dem Schlaf zu besitzen.

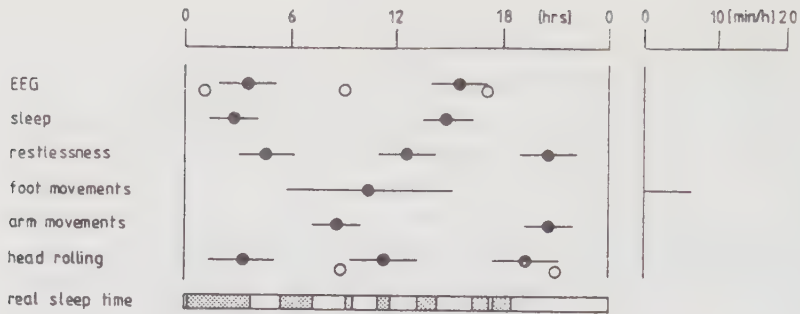
Patient Nr. 10, M. Hb.

Diese Patientin zeigt in den beiden, einen Monat auseinander liegenden Untersuchungen relativ ähnliche Acrophasogramme, wobei im zweiten eine besser ausgeprägte, deutliche circadiane Rhythmik auffällt. Dementsprechend ist der RT-Wert für $\tau = 24$ h im Alter von 10 Monaten nur 12%, mit 11 Monaten beträgt er 25%.

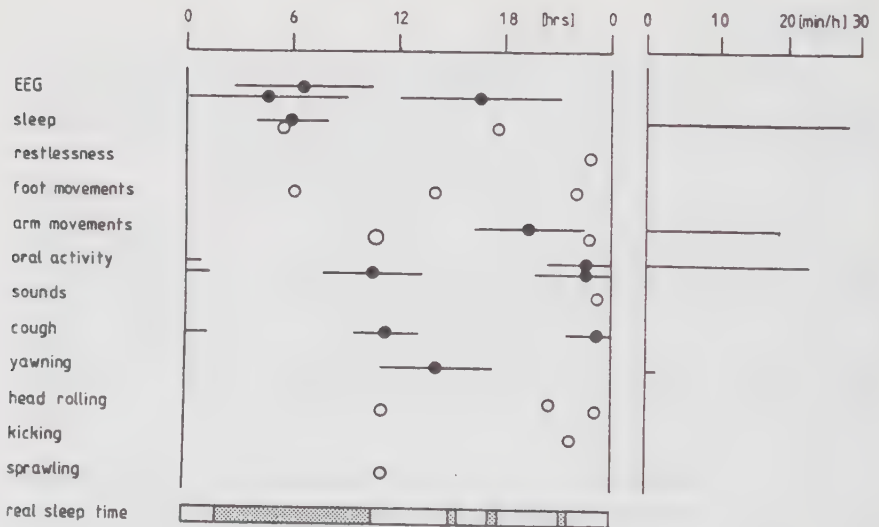
In der ersten Untersuchung ist die vorherrschende Periode (τ) = 12 h (bei EEG, Schlaf, Armbewegungen), aber auch 8-Stunden-Rhythmen kommen vor (Unruhe, Kopfrollen). Einen Monat später ist die Verhaltenspalette zum einen reicher, zum anderen wird sie von circadianen Rhythmen mit hoher Amplitude beherrscht ($p < 0.05$ für Schlaf, EEG, Gähnen, Armbewegungen), wobei immer noch relativ viele 12-Stunden-Rhythmen vorkommen ($p < 0.05$ für EEG, orale Automatismen, Husten).

Auch bei den nicht signifikant zu wertenden Maxima ($0.1 > p > 0.05$) setzt sich dies in angedeuteten circadianen Rhythmen für Unruhe, Lautäußerungen, Kopfroll-Automatismen, Strampeln und Räkeln und in 12-Stunden-Rhythmen für den Schlaf, die Armbewegungen und wiederum die Kopfroll-Stereotypien fort. Lediglich die Fußbewegungen zeigen noch 8-Stunden-Rudimente.

Selbstverständlich sind auch diese Resultate wieder in Relation zu setzen mit dem 10 Monate alten Kontrollproband, um die Unterschiede zu verdeutlichen: Hier ein ausgewogenes, circadianes Verhaltensmuster mit ganz wenigen anderen rhythmischen Komponenten (Kontrollkind 1, Abb. 15), dort Vorherrschen (M. Hb. mit 10 Monaten) oder Persistieren (M. Hb. mit 11 Monaten) von ultradianen Rhythmen des Verhaltens.



M.Hb., 10 m.



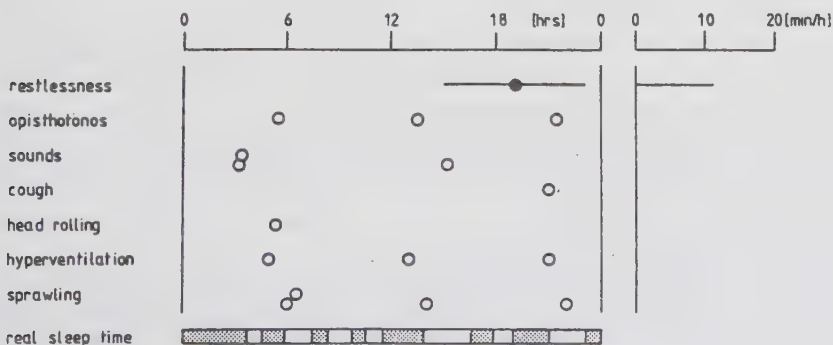
M.Hb., 11 m.

Abb. 24 - Verhaltensacrophasogramm von M. Hb., mit 10 Monaten BNS-Epilepsie mit Hypsarrhythmie ohne Therapie, mit 11 Monaten gleicher EEG-Befund (Therapie jetzt Phenobarbital und Clonazepam). Weitere Erläuterungen siehe Abb. 12.

Patient Nr. 11, M.D.

Der letzte der untersuchten Patienten ist zugleich der jüngste. Ein entsprechendes gesundes Vergleichskind ist in dieser Studie zwar nicht vorhanden, doch haben wir aus den eingangs erwähnten Arbeiten von KLEITMAN (1953), HALBERG (1960), PARMELEE (1961) und MEIER-KOLL (1979) gute Kenntnisse über die Synchronisation des Schlaf-Wach-Rhythmus und anderer Parameter in diesem Alter. Die oben genannten Autoren konnten zeigen, daß sich der Schlaf-Wach-Zyklus in den ersten 3 - 6 Monaten an die 24-Stunden-Periodik angleicht, also circadian synchronisiert wird. HELLBRÜGGE (1965, 1979) fand circadiane Rhythmen des elektrischen Hautwiderstandes, der Körpertemperatur, der Pulsfrequenz und ebenfalls des Schlaf- Wach-Zyklus in den ersten fünf Monaten (siehe Tabelle 2). Also können wir davon ausgehen, daß eine Reihe von physiologischen Funktionen, insbesondere aber das Schlafen und Wachen, im Alter von 5 Monaten normalerweise eine circadiane Periodik besitzt.

Bei dem hier untersuchten Kind M. D. (siehe Abb. 25) ist dies mit Sicherheit nicht der Fall. Im Schlafverhalten zeigt es überhaupt keine Periodik (auch nicht 4 oder 1,7 h im Sinne des Basic Rest Activity Cycle von KLEITMAN). Lediglich die Unruhe zeigt eine circadiane Periodik ($p < 0.05$).



M.D., 5 m.

Abb. 25 - Verhaltensacrophasogramm von M. D., 5 Monate alt, BNS-Epilepsie mit Hypsarrhythmie, Therapie Pheno-barbital. Weitere Erläuterungen siehe Abb. 12.

Alle anderen Parameter scheinen vorwiegend ultradiane Komponenten zu besitzen ($0.1 > p > 0.05$), wobei interessanterweise eine 8-Stunden-Rhythmik der Hyperventilationsphasen besteht, die einhergeht mit opisthotoner Streckhaltung, ohne daß sich dafür eine einleuchtende Erklärung finden ließe.

Zusammenfassende Bemerkungen zu den Einzel-Verhaltensprofilen

Anhand der individuellen Verhaltensprofile in Form von Acrophasogrammen können bereits eine Reihe von Schlußfolgerungen gezogen werden:

1. Acrophasogramme des Verhaltens als neue Methode:

Die Verhaltensacrophasogramme, welche hier zur Darstellung gewählt wurden, stellen eine neue, übersichtliche Möglichkeit der Synopsis von oft höchst komplizierten Verhaltensmustern dar; diese werden dadurch verständlich oder erhalten eine Erklärung für ihre Entstehung. Physiologische und pathologische Verhaltensmuster werden nicht mehr als isolierte, beziehungslos nebeneinander stehende Variablen betrachtet, sondern als voneinander abhängige und in bestimmter zeitlicher Reihenfolge angeordnete Strukturen.

2. Interindividuelle Unterschiede:

Jedes Kind hat sein individuelles Verhaltensprofil, dem kein anderes gleicht. Es unterscheiden sich sowohl die Zusammensetzung der zu beobachtenden Verhaltensmuster als auch deren Rhythmik (ultradian, circadian etc.) oft erheblich im interindividuellen Vergleich. Dies kann gerade im Zusammenhang mit der Beobachtung und therapeutischen Einstellung von epileptischen Anfallsleiden nicht genug betont werden.

3. Intraindividuelle Unterschiede:

Diese Studie hat einen gemischten Charakter, d.h. sie war zugleich longitudinal und transversal angelegt. Im longitudinalen Schnitt konnte demonstriert werden, daß sich die Verhaltensprofile, unabhängig von der betrachteten Variable (Schlaf, Armbewegungen etc.), bei ein- und demselben Individuum ändern können.

4. Stereotypien als rhythmische Variablen:

In den Einzelbeobachtungen über 24 Stunden gelang - gleichsam als Nebenprodukt dieser Studie - der Nachweis circadianer, circahemidianer und 8ständiger Rhythmen im stereotypen Verhalten (Kauautomatismen, Kopffrollen, Kopfstoßen etc.) von epileptischen, cerebral geschädigten Kindern.

2. Der Einfluß der Epilepsie auf circadiane und ultradiane Rhythmen

Bereits im vorigen Kapitel deutete sich an, daß es für die Untersuchung circadianer Periodik des Verhaltens nicht gleichgültig ist, welche Form oder Art der Epilepsie bei den untersuchten Patienten besteht. Mehrfach sahen wir in den Einzelacrophasogrammen, wie sich zugleich mit einer Änderung des EEG-Befundes auch die periodische Struktur des Verhaltens völlig änderte. Diesem Phänomen soll im folgenden Abschnitt nachgegangen werden.

Unter Berücksichtigung des klinischen Befundes und vor allem des EEGs zum Zeitpunkt der Beobachtung und polygraphischen Ableitung wurden fünf nosologische Gruppen gebildet (siehe dazu auch die Tabellen 4a, in Kap. III.1. und 7):

1. Gruppe H: Im EEG fand sich ein für die BNS-Epilepsie typisches Hypsarrhythmie-Muster mit hypersynchroner Aktivität während der gesamten Ableitungs- und Beobachtungsdauer, entweder kontinuierlich oder diskontinuierlich, dann aber in mehr als 12 von 24 Stunden insgesamt auftretend.

2. Gruppe I: Kinder mit vor und/oder nach dem Untersuchungstag diagnostizierter BNS-Epilepsie, die sich während der 24-Stunden-Untersuchung im anfallsfreien Intervall befanden. Im EEG waren dabei keine oder nur ganz wenige Hypsarrhythmie-Strecken zu sehen; sie traten aber auf jeden Fall in weniger als 3 von 24 Stunden insgesamt auf. Daher konnten, wenngleich als Ausnahme, auch einmal Anfälle bei den Patienten der Gruppe I beobachtet werden. In der Regel fanden sich bei diesen Patienten höchstens vereinzelte Spitzenpotentiale, spike-wave- Komplexe und geringfügige Veränderungen der Grundaktivität.

Tabelle 7 - Einteilung nach nosologischen Gesichtspunkten
(EEG und klinische Diagnose)

Gruppe	Patient Nr.	Alter in Monaten	Geschlecht	Therapie
H	2a	8	w	C
	5a	12	m	C, P
	8b	13	w	C, P, D
	10a	10	w	--
	10b	11	w	C, P
	11a	5	m	P
Gesamt	6	9.83 ± 1.19	2m, 4 w	
I	1a	22	m	C, P
	2b	10	w	C, P
	1b	23	m	C
	4b	26	m	P
	8a	10	w	P, D
	9a	11	w	C
Gesamt	6	17.00 ± 3.03	3 m, 3 w	
E	3a	44	w	Ethosuximid
	6a	30	w	Pr $\rightarrow$ P
	7a	84	w	Pr $\rightarrow$ P
	9b	13	w	P
Gesamt	4	42.75 ± 15.14	4 w	
Kontrol- le	Co1	10	w	--
	Co2	19	m	--
	Co3	21	w	--
Gesamt	3	16.66 ± 3.38	1 m, 2 w	

Legende: Gruppen H, I, E und Kontrolle: Erläuterung siehe Text.
 Geschlecht: w = weiblich, m = männlich.
 Therapie: C = Clonazepam, P = Phenobarbital,
 Pr = Primidon (wird zu Phenobarbital metabolisiert),
 D = Dexamethason.
 Vergleiche auch Tabelle 4, Kap. III.1.

3. Gruppe E: Beinhaltet alle Petit mal-Epilepsien außer den BNS-Anfällen. In dieser Studie besteht sie aus 3 Kindern mit myoklonisch-astatischen Petit mal und 1 Kind mit einem Petit mal-Variant-Muster (letzteres wird oft mit dem myoklonisch-astatischen Petit mal synonym gesetzt, beschreibt aber nur eine manchmal auch bei anderen Epilepsien vorkommende EEG-Symptomatik; NEUNDÖRFER 1975).

4. Gruppe N: Bei zwei Kindern bestand zwar eine cerebrale Bewegungsstörung, aber die Elektroencephalogramme waren zum Zeitpunkt der Untersuchung völlig normal, d.h. sie wiesen auch keine Veränderungen der Grundaktivität oder ähnliches auf. Wegen der zu geringen Stichprobenzahl, und weil zudem bei einem dieser Patienten die Beobachtungsphase aus medizinischen Gründen verkürzt werden mußte, fiel diese Gruppe aus der Studie heraus.

5. Kontrollgruppe Co: Drei gesunde Kinder in vergleichbarem Alter zu den anderen Gruppen; eine 24stündige polygraphische Ableitung konnte aus ethischen Gründen und wegen Widerstandes seitens der Eltern nicht unter den gleichen standardisierten Bedingungen durchgeführt werden wie bei den kranken Patienten.

Die Altersmittel der verbliebenden vier Gruppen wurden mit dem t-Test nach Student-Fisher untereinander verglichen. Dabei unterschieden sich die einzelnen Epilepsiegruppen (H, I, E) jeweils signifikant voneinander. Von der Kontrollgruppe unterscheidet sich jedoch nur die sehr junge Gruppe H signifikant (siehe Tabelle 7).

Zunächst soll das Schlaf-Wach-Verhalten der einzelnen vier Gruppen verglichen werden. Dieses stellt den zuverlässigsten Parameter aller 29 ausgewerteten dar, und zwar aus zwei Gründen: er kommt bei allen Kindern vor und führt außerdem mit einer hohen Wahrscheinlichkeit zu einer Rhythmusdetektion (d.h. $p < 0.05$ mit der Cosinor-Methode). Die Cosinor-Kurven der einzelnen Gruppen verdeutlichen die Unterschiede (Abb. 26 bis 29).

Bei der Betrachtung dieser Abbildungen ist es zweckmäßig, die jeweilige Gruppe (H, I, E) stets mit der Kontrollgruppe zu vergleichen, welche den erwarteten, klaren circadianen Rhythmus mit hoher Amplitude im Schlaf-Wach-Verhalten zeigt. Der

Kontrollgruppe am ähnlichsten ist die Gruppe E, die einen Circadian-Rhythmus mit etwas niedrigerer Amplitude besitzt. Aufgrund des höheren Durchschnittsalters dieser Gruppe würde man eigentlich eine höhere Amplitude erwarten. Auch die Gruppe H zeigt eine circadiane Schlaf-Periodik, obwohl deren Amplitude sehr viel geringer ist als die der beiden anderen Gruppen; die Patienten scheinen auch tagsüber zu "dösen" (siehe Rohdatenkurve). Die Gruppe I hingegen hat neben einer ebenfalls vorhandenen circadianen Komponente noch eine hochamplitude 8-Stunden-Rhythmik im Schlaf-Wach-Zyklus, was bei einem Durchschnittsalter von 17 Monaten als pathologisch zu werten ist (siehe Kap. II.2.).

Vergleicht man die durchschnittliche Schlafdauer der Epilepsie-Gruppen anhand der Mesor-Werte (= Mittelwerte; hier nicht abgebildet), so schlafen die Kinder mit BNS-Epilepsie m e h r (Gruppe I: Mesor $M = 26.8 \pm 2.2$ min/h; H: $M = 28.4 \pm 2.0$ min/h) und die Kinder mit anderen Epilepsien (E: $M = 19.6 \pm 2.2$ min/h) w e n i g e r als die gesunden Kinder (Co: $M = 24.4 \pm 2.2$ min/h).

Um diese Resultate unter Einbeziehung anderer Verhaltensparameter in einer Synopsis beurteilen zu können, wird wieder auf die Darstellung von Verhaltensacrophasogrammen zurückgegriffen (Abb. 30): Anhand von 9 ausgewählten Verhaltensparametern, treten die Unterschiede, die sich bereits bei der isolierten Betrachtung des Schlafmusters andeuten, klar hervor: die Kontrollgruppe zeigt eine 24-Stunden-Dominanz in allen ausgewählten Parametern (Opisthotonus, Augenkrämpfe und epileptische Anfälle konnten bei dieser Gruppe natürlich nicht protokolliert werden). Ihr am nächsten steht wiederum die Gruppe E (andere Petit mal-Formen als die BNS-Epilepsie), deren circadiane Schwingungen fast ebenso hohe Amplituden erreichen. Dies verwundert aufgrund des hohen Durchschnittsalters dieser Gruppe nicht.

An beiden Gruppen sieht man, daß eine gelegentliche, schwach ausgeprägte circamemidiane Rhythmik nichts Ungewöhnliches oder Pathologisches ist (siehe Schlaf; das "Mittagsschläpfchen" der Kinder ist ein weiterer, absolut physiologischer Beleg für dieses Phänomen). Bemerkenswert ist außerdem die circadiane Acrophase der epileptischen Anfälle der Gruppe E gegen 3.00 Uhr.

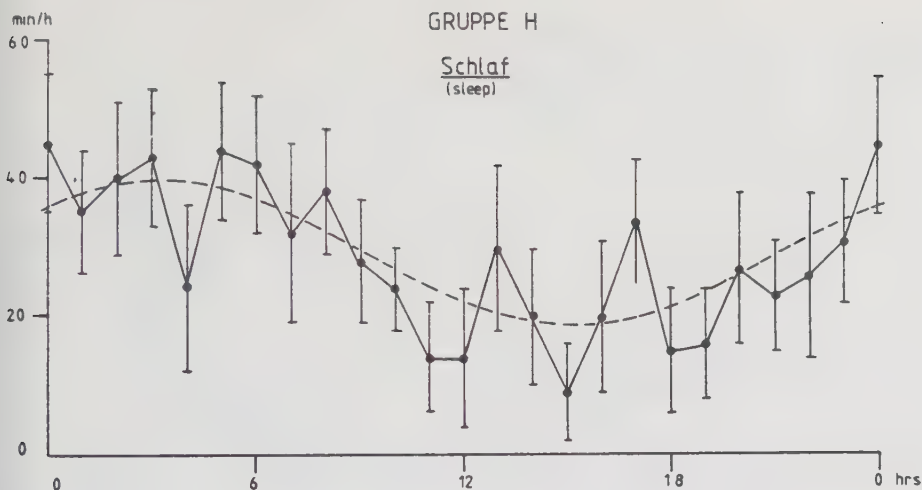


Abb. 26 - Gruppe H, 6 Patienten mit BNS-Epilepsie und Hypsarrhythmie, Durchschnittsalter 9.8 ± 1.2 Monate, experimentelle Daten und Cosinor-Kurve ($p < 0.01$; $\tau = 24$ h).

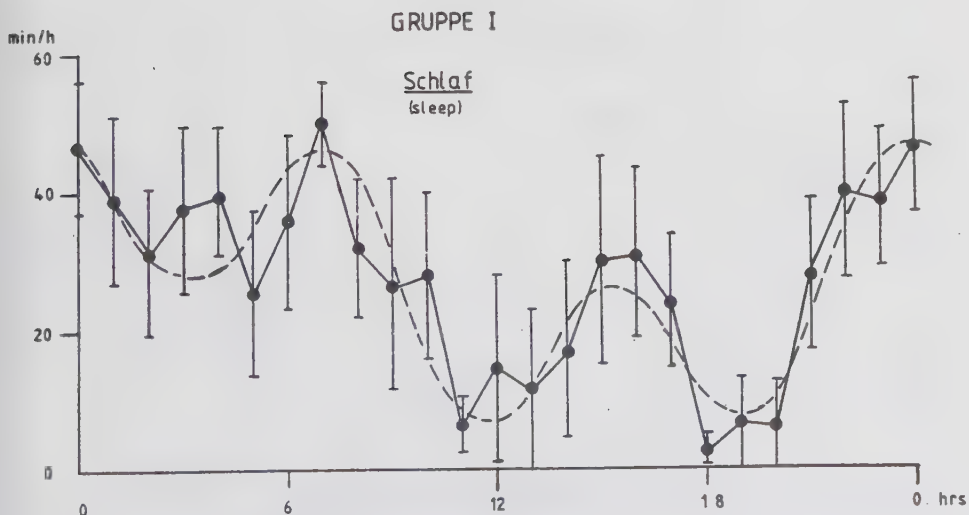


Abb. 27 - Gruppe I, 6 Patienten mit BNS-Epilepsie ohne Hypsarrhythmie, Durchschnittsalter 17.0 ± 3.0 Monate, experimentelle Daten und Cosinor-Kurve ($p < 0.01$ für $\tau = 24$ h u. $\tau = 8$ h).

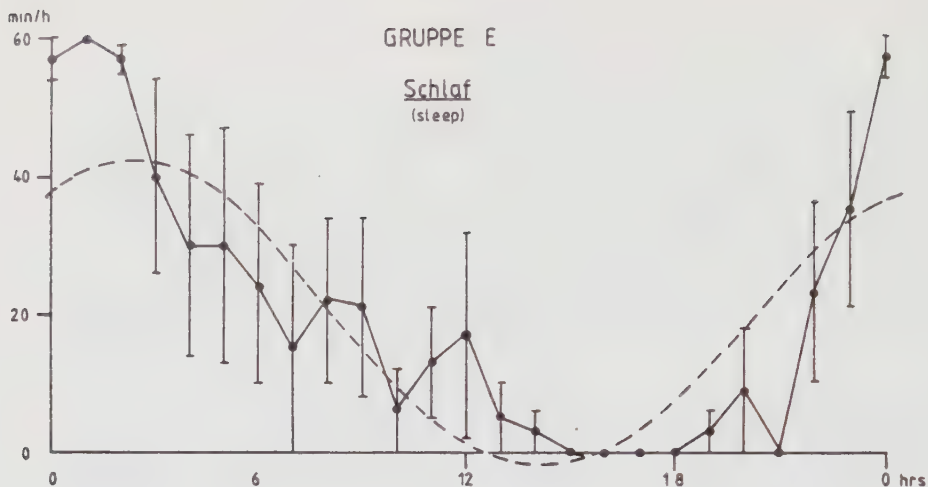


Abb. 28 - Gruppe E, 4 Patienten mit Petit mal-Epilepsie, Durchschnittsalter 42.7 ± 15.1 Monate, experimentelle Daten und Cosinor-Kurve ($p < 0.000$ für $\tau = 24$ h).

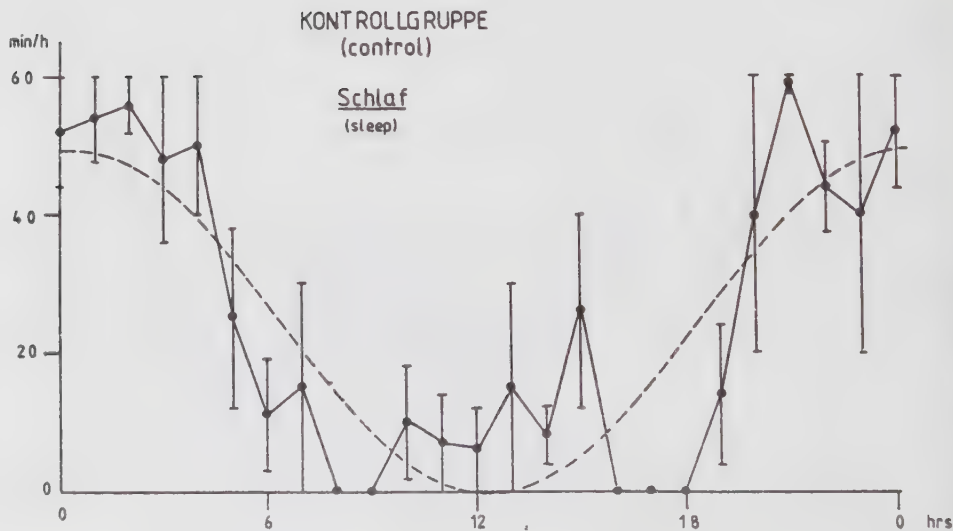


Abb. 29 - Gruppe Co = Kontrollgruppe, 3 Patienten ohne Erkrankung, Durchschnittsalter 16.7 ± 3.4 Monate, experimentelle Daten und Cosinor-Kurve ($p < 0.000$ für $\tau = 24$ h).

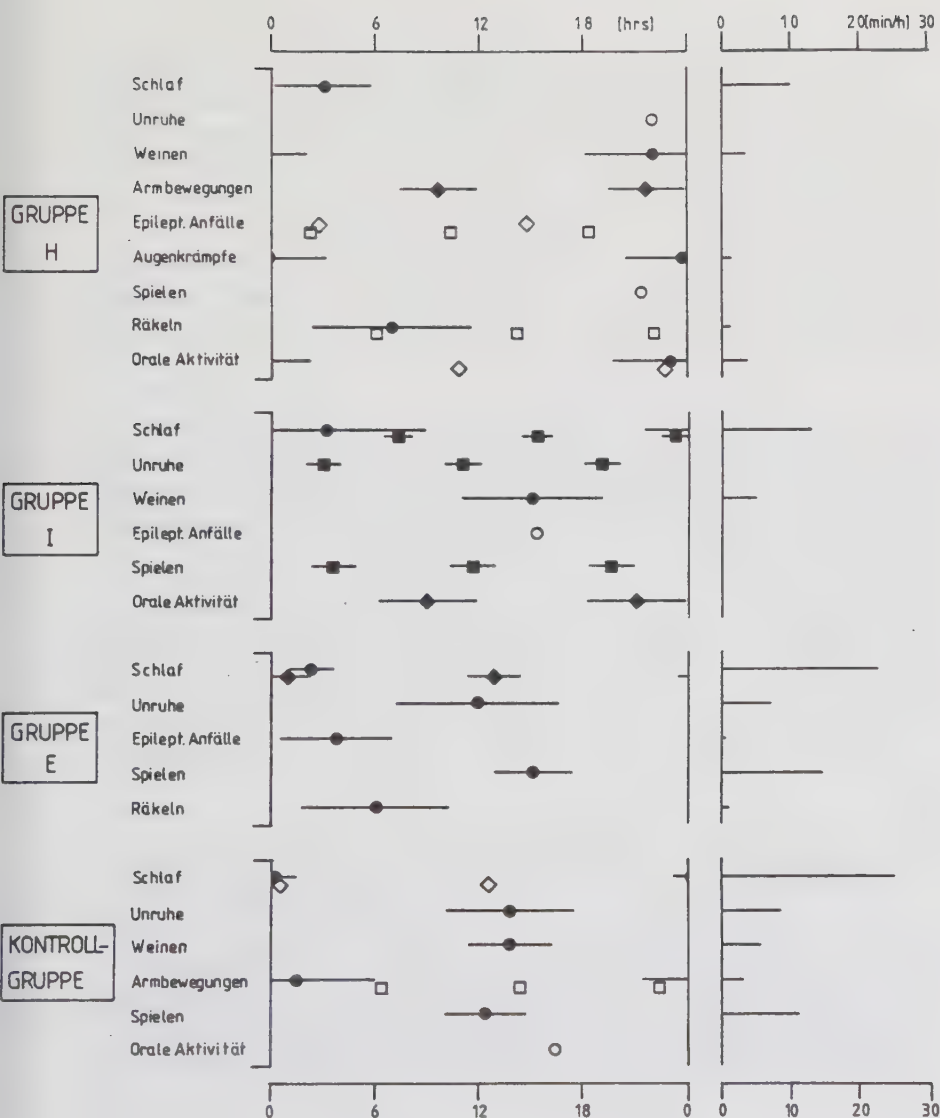


Abb. 30 - Verhaltensacrophasogramme der Epilepsie-Syndrom-Gruppen und Kontrollkinder im Vergleich.

Acrophasen ($p < 0.05$) für circadiane Periodik (—●—), 12-Stunden-Rhythmen (—◆—) und 8-Stunden-Rhythmen (—■—). Die leeren Symbole (○, ◇, □) bedeuten die entsprechenden Maxima ($p < 0.1$). Weitere Erläuterungen siehe Abb. 12.

Davon deutlich zu unterscheiden sind die Gruppen I und H, wo die vorhandenen circadianen Rhythmen eindeutig niedrigere Amplituden nachweisen. Ultradiane Rhythmen gewinnen an Bedeutung (in der Gruppe H: 12-Stunden- und vereinzelt auch 8-Stunden-Rhythmen) oder sogar die Oberhand (in der Gruppe I). Bedeutsam ist, daß bereits beim rein visuellen Abschätzen des Acrophasogramms die Gruppe H ein reiferes Bild abgibt als die im Anfallsintervall befindliche Gruppe I, der es, elektroencephalographisch und klinisch gesehen, "besser" geht als der Gruppe H. Die epileptischen Anfälle dieser beiden Gruppen zeigen keine statistisch signifikante Periodik, sondern lediglich angedeutete ultradiane (Gruppe H) oder circadiane (Gruppe I) Rhythmen.

Auffällig ist weiterhin, daß alle kranken Kinder (H, I, E) im Durchschnitt ein bis drei Stunden später schlafen als die gesunden, und daß bei den gesunden Kindern die Tagesaufteilung in Schlafen (nachts) und Aktivität (tagsüber; Acrophasen von Unruhe, Weinen, Spielen und oraler Aktivität zwischen 12.00 und 14.00 Uhr) wesentlich klarer und geordneter erscheint.

Um von diesen mehr deskriptiven Erkenntnissen, die allerdings bereits alles Wesentliche hervorheben, zu sowohl umfassenderen als auch statistisch untermauerten Aussagen zu kommen, kann man sich wieder des Rhythmustendenzkoeffizienten RT bedienen, der hier die Daten von 13 untersuchten Verhaltensparametern zusammenfaßt. Die in Form von Säulenhistogrammen (Abb. 31) aufgetragenen RT-Werte der Gruppen H, I, E und Co zeigen:

1. das Überwiegen der 8-Stunden-Periodik in der Gruppe I;
2. ein etwa ausgeglichenes Verhältnis der einzelnen Periodikanteile bei leichtem Überwiegen der circadianen Komponente, in der Gruppe H. Obwohl das Durchschnittsalter der Gruppe H deutlich geringer ist, ist die circadiane Komponente bei ihr wesentlich stärker ausgeprägt als bei der Gruppe I;
3. ein klares Vorherrschen der 24-Stunden-Periodik in der Gruppe E mit circahemidianen Rudimenten, aber ohne 8-Stunden-Rhythmik;
4. in der Gruppe der gesunden Kinder (Co) einen Anteil der circadianen Rhythmik von fast 50%, bei fast völligem Fehlen ultradianer Komponenten. Folglich handelt es sich um Kinder mit einer guten circadianen Synchronisation. Obwohl das Durchschnittsalter der Gruppe E höher ist als das der gesunden Kinder, ist sie erheblich schlechter auf circadiane Zeitgeber synchronisiert.

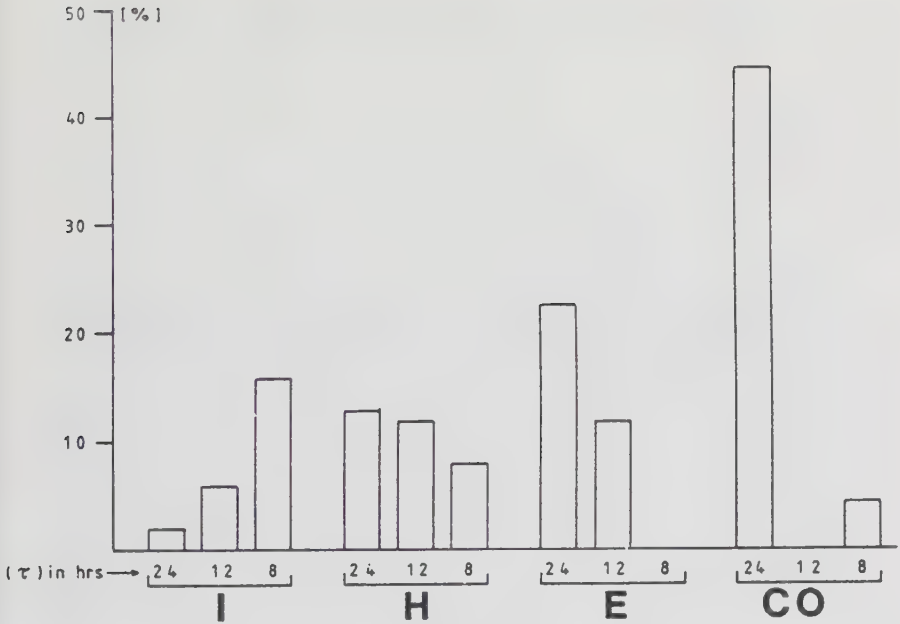


Abb. 31 - Rhythmusdetektionskoeffizient für die Epilepsie-Syndrom-Gruppen (I, H, E) und gesunden Kinder im Vergleich.

Der Rhythmusdetektionskoeffizient RT wurde für 13 Verhaltensparameter (ohne EEG-Variable ZV) nach der in Kapitel III.3.2.3. angegebenen Methode berechnet. Die hier in Form von Säulenhistogrammen dargestellten Werte sind statistisch signifikant unterschiedlich ($p < 0.001/0.025$ für die Perioden $\tau = 24/8$ h; χ^2 -Test). Kein signifikanter Unterschied für $(\tau) = 12$ h.

Der χ^2 -Test für diese RT-Werte ist statistisch signifikant für $(\tau) = 24$ h und $(\tau) = 8$ h, aber nicht signifikant für $(\tau) = 12$ h. Das bedeutet, daß die im Säulenhistogramm der Abb. 31 dargestellten Unterschiede für die 24-Stunden-Periodik statistisch signifikant sind.

Welche Aussagen lassen sich aus den soeben dargestellten Resultaten ableiten?

1. Gesunde, normal entwickelte Kinder (Kontrollgruppen) weisen eine deutlich ausgeprägtere Circadianperiodik auf als alle Patientengruppen mit verschiedenen Epilepsien und cerebraler Schädigung.
2. Die anfallsfreien BNS-Kinder (Gruppe I: Intervall-EEG) sind in der Synchronisation auf circadiane Zeitgeber deutlich gegenüber den BNS-Kindern mit Hypsarrhythmie und klinischen Anfällen (Gruppe H) zurückgeblieben. Eigentlich würde man aber eher das Gegenteil erwarten, da man immer davon ausgeht, daß generalisierte cerebrale Krampfpotentiale, die normale Hirntätigkeit und -ausreifung erheblich behindert. Die hier vorliegenden Resultate, die noch einer Prüfung mit größeren Patientenserien bedürfen, stellen dies zumindest in Zweifel. Die erheblich jüngere Gruppe H zeigt überraschenderweise bessere und reifere circadiane Verhaltensmuster.
3. Der Einfluß der anticonvulsiven Therapie auf circadiane und ultradiane Rhythmen

Zur Untersuchung des Einflusses verschiedener anticonvulsiver Medikamente auf die Tagesrhythmen des Verhaltens wurden die Patienten in vier Gruppen eingeteilt, die sich nach der Medikation richtete. Neben der Kontrollgruppe ohne anticonvulsive Therapie erhielt eine Gruppe ausschließlich Phenobarbital (P), eine weitere nur Clonazepam (C) und eine dritte eine Kombination aus Clonazepam und Phenobarbital (PC). Andere Medikamente wurden nicht berücksichtigt. Die Altersmittel der vier Gruppen wurden mit dem t-Test nach Student-Fisher verglichen; es zeigte sich keine signifikante Altersdifferenz. Die Einteilung in die vier Medikationsgruppen wird in der Tabelle 8 zusammengefaßt.

Tabelle 8 - Einteilung der Patienten nach therapeutischen Gesichtspunkten

Gruppe	Patient Nr.	Alter in Monaten	Geschlecht	Diagnose (EEG)
C	1b	23	m	I
	2a	8	w	H
	9a	11	w	I
Gesamt	3	14.00 $\pm$ 4.58	2 w, 1 m	
PC	1a	22	m	I
	2b	10	w	I
	2c	12	w	N
	5a	12	m	H
	8b	13	w	H
	10b	11	w	H
Gesamt	6	13.33 $\pm$ 1.78	4 w, 2 m	
P	4b	26	m	I
	9b	13	w	E
	11a	5	m	H
Gesamt	3	14.66 $\pm$ 6.11	1 w, 2 m	
Kontrolle	Co1	10	w	--
	Co2	19	m	--
	Co3	21	w	--
Gesamt	3	16.66 $\pm$ 3.38	2 w, 1 m	

Legende: Gruppen C, PC, P und Kontrolle: Erläuterung siehe Text.
 Geschlecht: w = weiblich, m = männlich.
 Diagnose: I = BNS-Epilepsie im Intervall; H = BNS-Epilepsie mit Hypsarrhythmie; E = andere Petit mal-Epilepsie; N = normales EEG (vergleiche dazu Tabelle 7 im vorigen Kapitel).

Für die Datenanalyse wurden die sieben aussagekräftigsten Verhaltensparameter herangezogen: Schlaf, Unruhe, Augenkrämpfe, epileptische Anfälle, Weinen, Lautäußerungen und Armbewegungen. Zur Plasmaspiegelbestimmung der Anticonvulsiva wurde fast allen Kindern am ersten Tag einer 24stündigen Beobachtung um 10.00 Uhr venöses Blut entnommen. Die Werte bewegten sich allesamt im therapeutischen (nicht toxischen) Bereich. Eine häufigere, das heißt mindestens 4mal pro Tag vorgenommene Bestimmung war aus ethischen und technischen Gründen bei den kleinen Säuglingen unmöglich. Die Kinder erhielten ihre Medikation meist zu genau eingehaltenen Zeitpunkten dreimal täglich (07.00, 15.00, 23.00). Die wenigen Kinder, die ihre Medikamente nach einem anderen Schema erhalten hatten (z.B. 07.00, 19.00), wurden hinsichtlich der Resultate zunächst getrennt betrachtet und analysiert. Da sich aber überhaupt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen regelmäßiger, achtstündlicher Medikation und anderen, unregelmäßigen Applikationsschemata zeigten, wurde die getrennte Betrachtung wieder aufgegeben und die Resultate gemeinsam analysiert (s. Abb. 32).

Die Abbildungen 33 bis 36 zeigen die Schlafinzidenz der vier Gruppen mit der jeweiligen Cosinor-Kurve. Wieder hat die Kontrollgruppe die höchste Amplitude des Schlafrhythmus und eine klare circadiane Periodik, während alle anderen Gruppen ultradiane Komponenten besitzen. Hierbei ist die 8-Stunden-Schlaf-Periodik der Gruppe C mit alleiniger Clonazepam-Therapie sicher als pathologisch zu werten (vergleiche einleitendes Kapitel II.2.).

Das Verhaltensacrophasogramm in Abb. 37 macht den gleichen Sachverhalt noch deutlicher. Sofort fällt das starke Vorherrschen von ultradianen 8-Stunden bei den Gruppen mit Clonazepam-Therapie (allein oder in Kombination mit Phenobarbital, Gruppen C und PC) ins Auge. Die Kontrollgruppe hat bei all diesen Parametern überhaupt keine signifikanten 8-Stunden-Rhythmen und nur wenig circahemidiane Periodik (lediglich die Seufzer). Der Kontrollgruppe recht ähnlich ist dagegen die Phenobarbital-Gruppe mit einem relativ hohen Anteil circadianer Rhythmen, deren Amplitude allerdings kleiner ist als bei der Kontrollgruppe. Also existiert ein deutlicher Unterschied zwischen den mit Phenobarbital und den mit Clonazepam therapierten Gruppen im Verhaltensacrophasogramm.

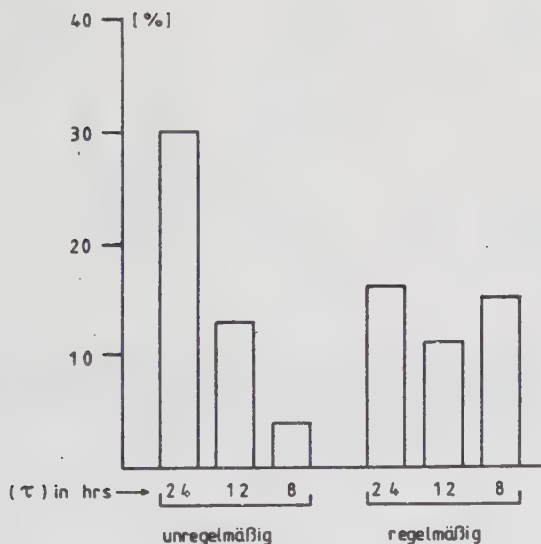


Abb. 32 - Rhythmusdetektionskoeffizient für die Gruppen mit regelmäßigem bzw. unregelmäßigem Therapieschema im Vergleich.

Der Rhythmusdetektionskoeffizient RT wurde für 7 Verhaltensparameter (ohne EEG-Variable ZV) nach der in Kapitel III.3.2.3. angegebenen Methode berechnet. Die hier in Form von Säulenhistogrammen dargestellten Werte sind nicht signifikant unterschiedlich.

GRUPPE P

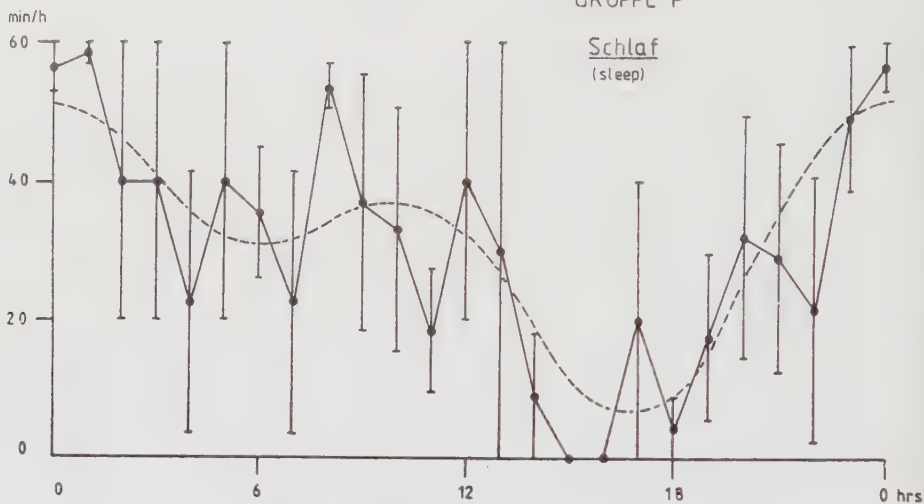


Abb. 33 - Gruppe P, 3 Patienten mit alleiniger Phenobarbital-Medikation, Durchschnittsalter 14.7 ± 6.1 Monate, experimentelle Daten und Cosinor-Kurve ($p < 0.01/0.05$ für $\tau = 24/12$ h).

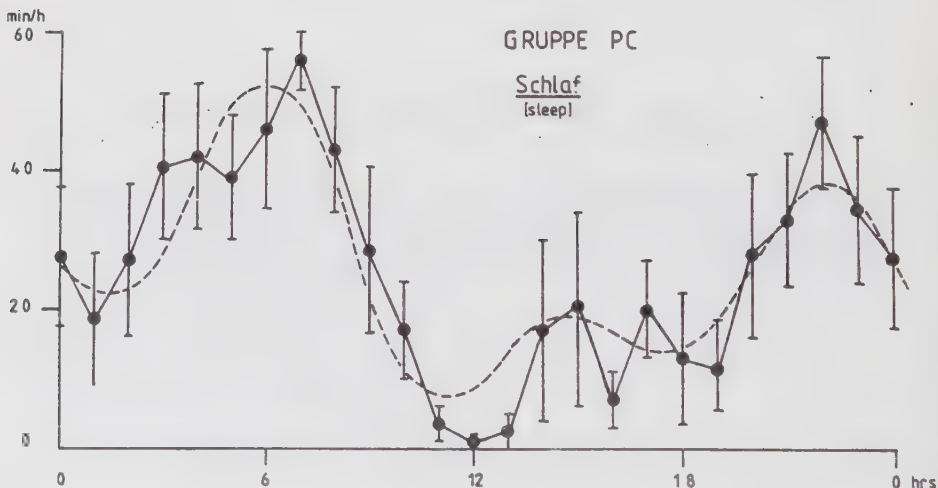


Abb. 34 - Gruppe PC, 6 Patienten mit einer Kombinationstherapie von Phenobarbital und Clonazepam, Durchschnittsalter 13.3 ± 1.8 Monate, experimentelle Daten und Cosinor-Kurve ($p < 0.000/0.05/0.01$ für $\tau = 24/12/8$ h).

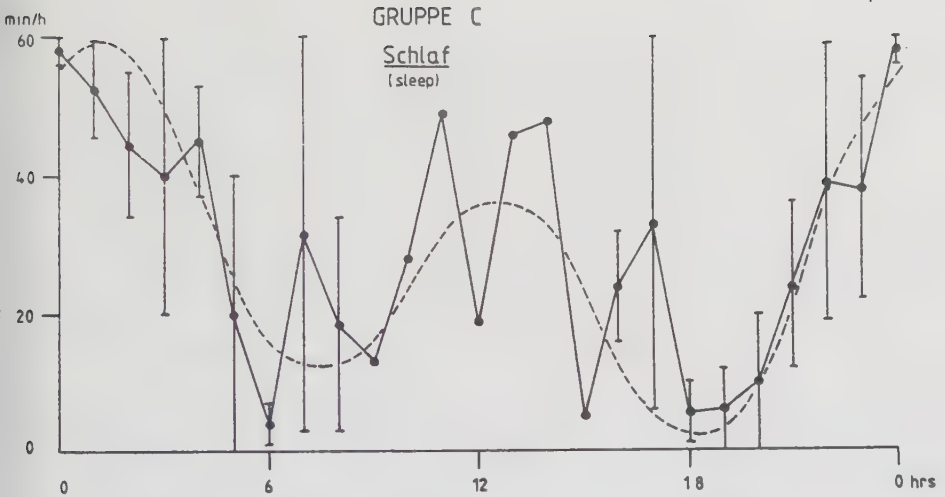


Abb. 35 - Gruppe C, 3 Patienten mit alleiniger Clonazepam-Medikation, Durchschnittsalter 14.0 ± 4.6 Monate, experimentelle Daten und Cosinor-Kurve ($p < 0.05/0.000$ für $\tau = 24/12$ h).

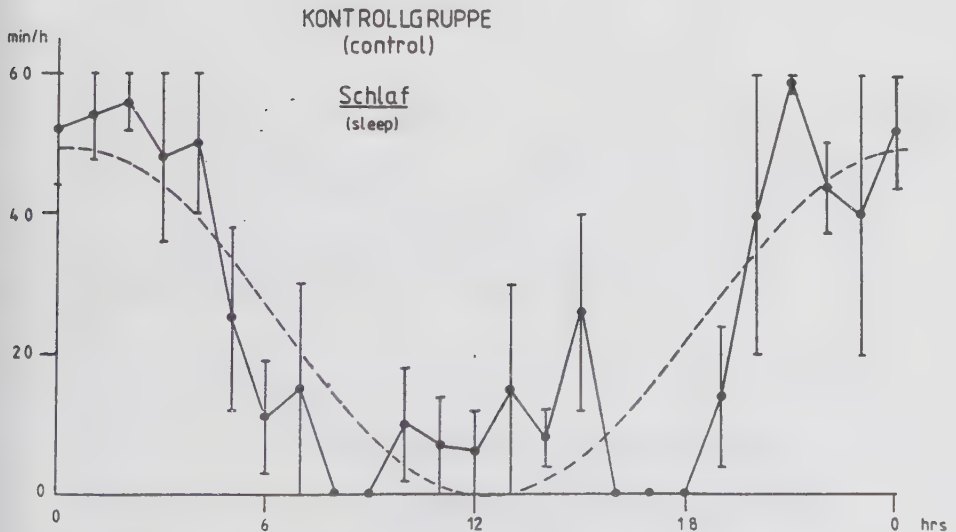


Abb. 36 - Gruppe Co = Kontrollgruppe, 3 gesunde Kinder, Durchschnittsalter 16.7 ± 3.4 Monate, experimentelle Daten und Cosinor-Kurve ($p < 0.000$ für $\tau = 24$ h).

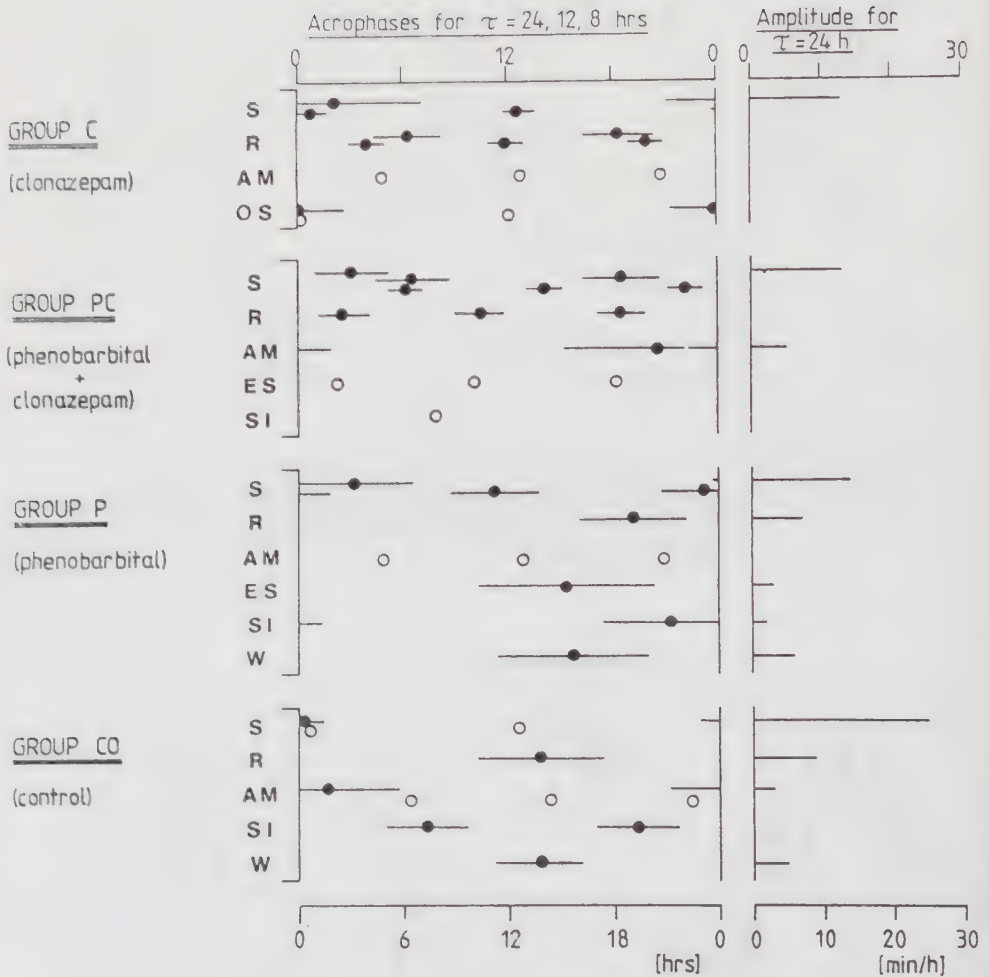


Abb. 37 - Verhaltensacrophasogramme der Medikationsgruppen und Kontrollkinder im Vergleich.

S = Schlaf; R = Ruhe; AM = Armbewegungen;
 OS = Augenkrämpfe; ES = epileptische Anfälle;
 SI = Seufzer, Hyperventilation; W = Weinen

Weitere Erläuterungen siehe Abb. 12.

Durch die Anwendung der Rhythmustendenzkoeffizienten (siehe Abb. 38) läßt sich dieser Eindruck sowohl optisch als auch statistisch erhärten. Während die Resultate der Gruppe P wieder relativ wenig von der Kontrollgruppe der gesunden Kinder verschieden sind, ist bei den Gruppen C und PC die circadiane Verhaltensrhythmik ganz (C) oder teilweise (PC) verschwunden. Pathologische 8-Stunden-Rhythmen persistieren (PC) oder dominieren sogar das Gesamtbild (C), trotz des Durchschnittsalters von mehr als einem Jahr. Die Kontrollgruppe zeigt wiederum, daß die ultradianen Rhythmuskomponenten in diesem Lebensalter meist verschwunden sind, mit Ausnahme schwacher circahemidianer Rudimente. Die errechneten RT-Differenzen sind im χ^2 -Test signifikant unterschiedlich für die Perioden (τ) = 24, 12, 8 Stunden.

In diesem Abschnitt haben wir die Unterschiede in der Tagesrhythmik bestimmter Verhaltensparameter epileptischer Kinder unter verschiedener Medikation herauszuarbeiten versucht. Bei aller Vorsicht, die ob der Limitiertheit der einzelnen Patientengruppen angebracht ist, lassen sich folgende Schlüsse daraus ziehen:

1. Circadiane Dysrhythmien (d.h. eine Persistenz ultradianer Rhythmen, und zugleich eine zu geringe Ausbildung einer circadianen Periodik) sind bei allen Gruppen mit anticonvulsiver Therapie zu finden.
2. Innerhalb der einzelnen Medikationsgruppe gibt es deutliche Unterschiede. Clonazepam verursacht erhebliche circadiane Dysrhythmien im Verhalten, Phenobarbital statistisch signifikant weniger.

4. Der Einfluß des Alters auf circadiane und ultradiane Rhythmen

Auf die Entwicklung einer normalen, d.h. physiologischen Circadianperiodik beim Säugling wurde im einleitenden Literaturübersichtskapitel ausführlich eingegangen. Wie bereits die Ausführungen in den vorhergehenden Kapiteln IV.1. und IV.2. andeuten, scheint das Phänomen des Einschwingens auf eine circadiane Periodik bei den epileptischen Kindern im Vergleich zu gesunden Kindern deutlich verzögert.

Zur Untersuchung des Alterseinflusses auf die Verhaltensrhythmik der epileptischen und gesunden Kinder teilten wir das Patientenkollektiv in drei Gruppen (mit einem Alter x) ein, nämlich:

TOTAL RHYTHM DETECTION

for 7 behavior parameters, ($p < 0.05$)
single cosinor method.

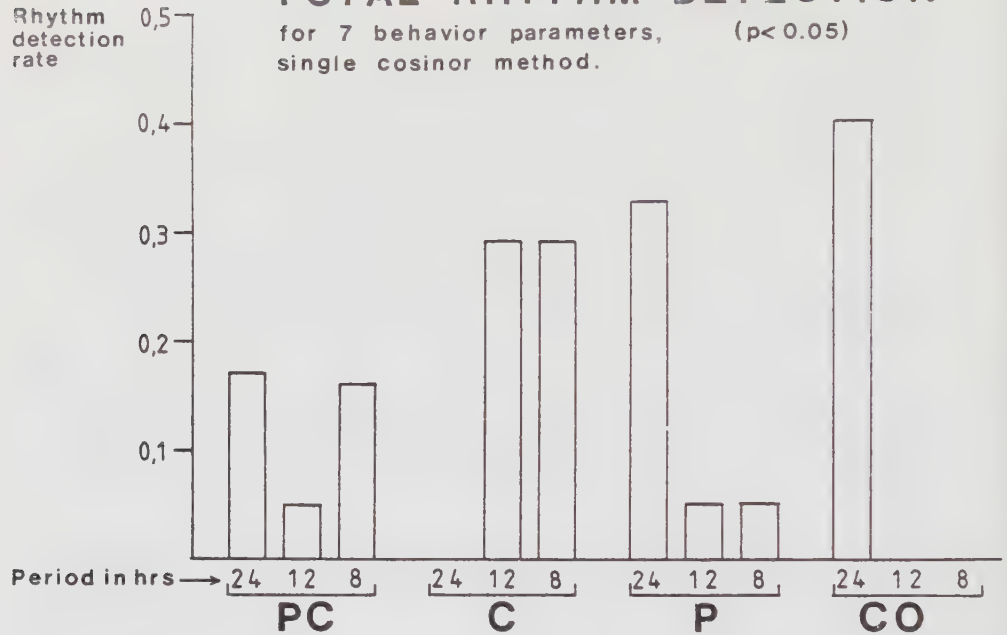


Abb. 38 - Rhythmusdetektionskoeffizient für die Medikationsgruppen (P, PC, C) und die Kontrollgruppe im Vergleich.

Der Rhythmusdetektionskoeffizient RT wurde für 7 Verhaltensparameter (ohne EEG-Variable ZV) nach der in Kapitel III.3.2.3. angegebenen Methode berechnet. Die hier in Form von Säulenhistogrammen dargestellten Werte sind statistisch signifikant unterschiedlich ($p < 0.1$; χ^2 -Test).

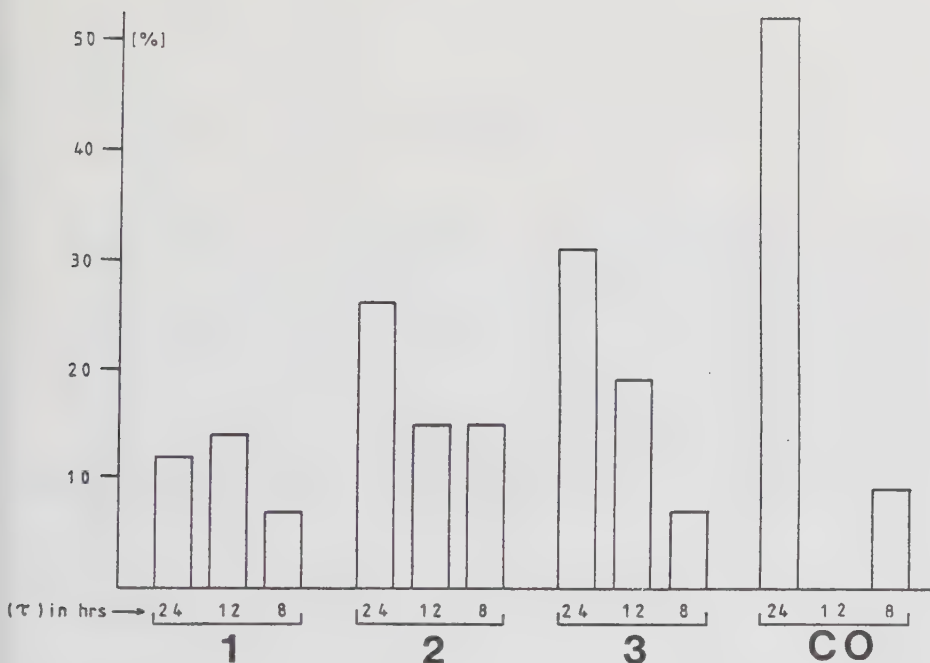


Abb. 39 - Rhythmusdetektionskoeffizient für die Altersgruppen 1, 2 und 3 und die Kontrollgruppe im Vergleich.

Der Rhythmusdetektionskoeffizient RT wurde für 7 Verhaltensparameter (ohne EEG-Variable ZV) nach der in Kapitel III.3.2.3. angegebenen Methode berechnet. Die hier in Form von Säulenhistogrammen dargestellten Werte sind statistisch signifikant unterschiedlich für $(\tau) = 24$ h ($p < 0.005$), nicht aber für die Perioden $(\tau) = 12$ bzw. 8 h (χ^2 -Test).



Abb. 40 - Die Entwicklung einer Circadianperiodik in Abhängigkeit vom Lebensalter bei Kindern mit verschiedenen Epilepsien und gesunden Kindern.

Dargestellt sind die in Tabelle 5 aufgelisteten Rhythmustendenzkoeffizienten RT_{24-8h} . Auf der Abszisse ist das Lebensalter der einzelnen Patienten aufgetragen. Hohe, positive Werte bedeuten ausgeprägte, reife circadiane Verhaltensmuster, niedrige oder gar negative Werte dagegen unreife, ultradiane oder dysrhythmische Verhaltensmuster.

x = Kontrollgruppe; ▲ = Kinder mit verschiedenen, reiferen Epilepsien; ● = BNS-Epilepsie mit Hypsarrhythmie; ■ = BNS-Epilepsie im Intervall ohne Hypsarrhythmie.

Es fällt auf, daß die Werte der Kontrollgruppe (miteinander verbundene Linie) zum größten Teil über denen der anderen Patienten liegen, selbst wenn diese wesentlich älter sind.

Gruppe 1: $x \leq 1$ Jahr;

Gruppe 2: $1 \text{ Jahr} < x \leq 2 \text{ Jahre}$;

Gruppe 3: $x > 2 \text{ Jahre}$;

und verglichen sie mit der Kontrollgruppe (Rhythmustendenzkoeffizient RT für 7 Parameter; siehe Abb. 39).

Die Kontrollgruppe hat einen deutlichen, statistisch signifikanten Reifevorsprung gegenüber der etwa gleichaltrigen Gruppe 2 und immer noch wesentlich mehr und deutlichere circadiane Verhaltensrhythmen als die Gruppe 3, welche wesentlich älter ist. Dies bestätigt unsere Vermutung, daß die circadiane Einschwingung bei Kindern mit altersgebundenem Petit mal wesentlich verzögert ist. Die folgende Abbildung 40 verdeutlicht dies noch einmal mit graphischen Mitteln. Anhand des Wertes RT_{24-8h} , der in dieser Abbildung dargestellt ist, läßt sich gut herausstellen, daß bei den meisten epileptischen Kindern ultradiane Rhythmen dominieren (Werte nahe oder kleiner Null), während die Kontrollgruppe stark positive Werte, also einen hohen circadianen Anteil zeigt (siehe auch Tabelle 6). Bei den gesunden Kindern steigt die Kurve im ersten Lebensjahr stetig an.

5. Der Einfluß des Geschlechts auf circadiane und ultradiane Rhythmen

Ein Unterschied zwischen den männlichen und weiblichen Patienten hinsichtlich der Ausprägung circadianer und ultradianer Verhaltensperiodizität war nicht zu erwarten und konnte auch in dieser Studie nicht gefunden werden. Dies verdeutlichen die Säulenhistogramme der Rhythmustendenzkoeffizienten für die Perioden (τ) = 24, 12, 8 Stunden (s. Abb. 41):

Die männlichen Patienten zeigen insgesamt eine etwas höhere Detektion bei allen Perioden, das Verhältnis von circadianen (24 h) zu ultradianen (12 und 8 h) RT -Werten ist aber bei beiden Gruppen etwa gleich; die Unterschiede zwischen den weiblichen und männlichen Patienten sind statistisch nicht signifikant (χ^2 -Test). Die Kontrollgruppe unterscheidet sich hiervon deutlich und in dem in den vorhergehenden Kapiteln beschriebenen Sinne. Die Berücksichtigung des Geschlechtsunterschiedes scheint bei der Untersuchung kindlicher Verhaltensrhythmen in dieser Arbeit folglich vernachlässigt werden zu können. Um allgemeine Aussagen daraus abzuleiten, wären größere Serien der einzelnen Patientengruppen erforderlich.

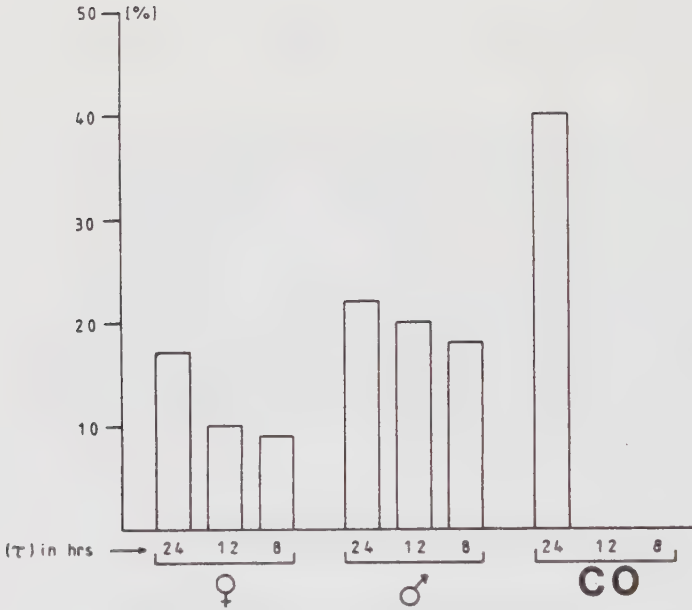


Abb. 41 - Rhythmusdetektionskoeffizient für die männlichen und weiblichen Patienten und die Kontrollgruppe im Vergleich.

Der Rhythmusdetektionskoeffizient RT wurde für 7 Verhaltensparameter (ohne EEG-Variable ZV) nach der in Kapitel III.3.2.3. angegebenen Methode berechnet. Die hier in Form von Säulenhistogrammen dargestellten Werte sind nicht signifikant unterschiedlich, wenn man weibliche und männliche Patienten vergleicht.

6. Epileptische Petit mal-Anfälle - ein rhythmisches Phänomen?

Wie aus dem einleitenden, ausführlichen Übersichts Kapitel II.4. hervorgeht, gibt es bis heute keine chronobiologische Studie über die Epilepsie des Kindesalters bzw. über die BNS-Epilepsie im besonderen. Die vorliegende Arbeit stellt somit ein Novum dar, da sie das Anfallsgeschehen bei Kindern mit Petit mal-Epilepsie mittels exakter vierundzwanzigstündiger Beobachtung zu erfassen und mit chronobiologischer Methodik zu analysieren versucht. Dabei werden sowohl gruppenspezifische als auch interindividuelle Vergleiche gezogen.

Zunächst sei an dem Beispiel der Augenkrämpfe des Kindes M. L. gezeigt, wie die Verteilung der Anfallsinzidenz während des Tages aussehen kann (Rohdaten und Cosinor-Kurve; $p < 0.05$; siehe auch methodischer Teil, III.3.2.2.): Die Augenkrämpfe dieses Kindes (Abb. 42) weisen eindeutig einen circadianen Rhythmus auf, mit einem Maximum bei Mitternacht (Acrophase 0.03 ± 2.30 h). Bei diesem Kind haben auch die epileptischen Anfälle (BNS-Anfälle) ein nächtliches Maximum (bei 02.00 h), allerdings ohne statistische Signifikanz.

Insgesamt wurden in 16 Tageszyklen bei Kindern mit gesicherter Petit mal-Epilepsie in fünf Fällen keine klinischen Anfälle gesehen (siehe Tab. 9). Von diesen fünf Kindern hatten zwei einen hochpathologischen EEG-Befund mit ständiger Hypsarrhythmie und dennoch keine klinischen Anzeichen für ein Anfallsgeschehen (Gruppe H).

Von den verbleibenden 11 Kindern, die klinische Anfälle zeigten, hatte eines nur einen einzigen Anfall (Gruppe I; es handelte sich dabei um ein therapiertes Kind, dessen Anfallsgeschehen gut beherrschbar war; es ist in Tab. 8 unter der Spalte "ohne Detektion" subsummiert; in einem solchen Fall ist die Anwendung des Single Cosinor überflüssig). Sechs Kinder hatten ein diffuses Anfallsmuster ohne jede Periodik (weder bei 2.5 h, noch bei 4, 6, 8, 12 und 24 h). Von den verbleibenden vier Patienten zeigten drei ein circadian geordnetes, rhythmisches Anfallsmuster und je ein Fall circahemidiane und ultradiane 8-Stunden- Rhythmen.

Die drei von uns untersuchten Kinder mit einer circadianen Anfallsperiodik schienen ihr Maximum der Krampfbereitschaft in der dunklen Tageshälfte zu haben, wie ebenfalls aus der Tabelle 8 hervorgeht (Acrophase $\emptyset$ gegen 0.00, 05.00 und 19.45 Uhr).

Tabelle 9 - Rhythmen in der Inzidenz epileptischer Anfälle bei 16 untersuchten Tageszyklen von Kindern mit Petit mal-Epilepsie (Parameter: Augenkrämpfe und/oder epileptische Anfälle)

Syndrom-Gruppe		Waren klinische Anfälle zu beobachten?						
		nein	ja					tageszeitlicher Epilepsie-Typ für (τ) = 24h; $\emptyset$ in h
			davon <u>mit</u> Detektion eines oder mehrerer Rhythmen ($p \leq 0.05$)					
Einteilg. (abgekürzt)	n		davon <u>ohne</u> Detektion eines Rhythmus ($p > 0.05$)	davon <u>mit</u> Detektion eines oder mehrerer Rhythmen ($p \leq 0.05$)			tageszeitlicher Epilepsie-Typ für (τ) = 24h; $\emptyset$ in h	
				Insgesamt	für (τ) = 24h	für (τ) = 12h		für (τ) = 8h
H	6	2	2	2	1	1	1 nachts; 0.03 h	
I	6	3	2	1	1	-	1 abends; 19.42 h	
F	4	-	3	1	1	-	1 nachts; 4.54 h	
Total	16	5	7	4	3	1	1	

Legende: Syndromgruppen: H = BNS-Epilepsie mit Hypsarrhythmie; I = BNS-Epilepsie im anfallsfreien Intervall; F = andere Petit mal-Epilepsie (siehe dazu auch Kap. IV.2.).

(τ) = Periode in h.

Alle Resultate wurden mit der Single-Cosinor-Methode errechnet.

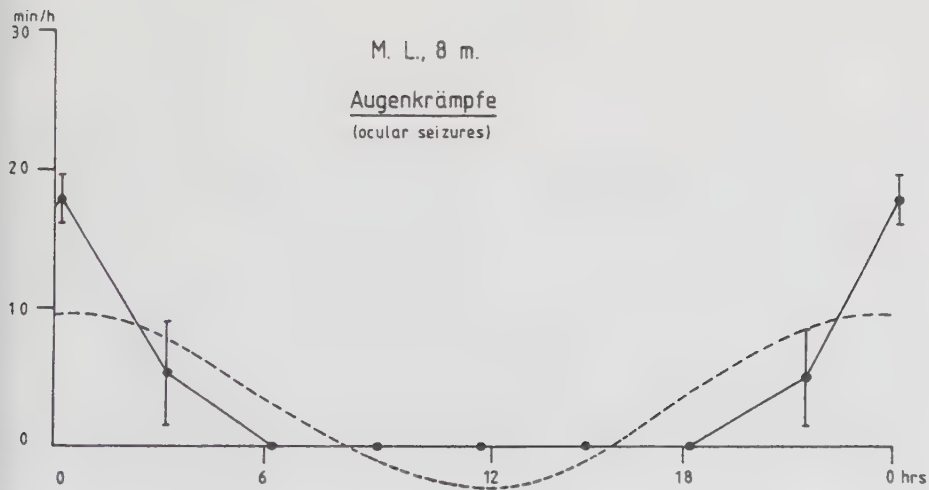


Abb. 42 - Patient M. L., 8 Monate alt, BNS-Epilepsie mit Hypsarrhythmie, Therapie Clonazepam, mit statistisch signifikantem circadianem Rhythmus der Augenkrämpfe, welche ein Maximum gegen Mitternacht aufweisen (Rohdaten und Cosinor-Kurve; $p < 0.01$; $\phi = 0.03 \text{ h} \pm 2.3 \text{ h}$; $M = 3.5 \pm 1.0 \text{ min/h}$; $A = 6.1 \pm 3.8 \text{ min/h}$).

Ein Vergleich der gesamten Anfallsinzidenz der einzelnen Syndrom-Gruppen H, I und E erlaubt weitere Schlüsse: Die Gruppen E und I weisen Anfallsmaxima in der Nacht und eine circadiane Periodik der Anfälle auf ($p < 0.05$ für Gruppe E, $p < 0.06$ für Gruppe I). Die Patienten mit den reiferen Epilepsie-Formen (E) haben zudem ein deutlich niedrigeres mittleres Niveau der Anfallsinzidenz (niedrigerer Mesor: Gruppe E 0.2 min/h, Gruppe H 4.1 min/h), d.h. sie leiden etwa 20mal weniger unter epileptischen Anfällen als die Patienten der Gruppe H mit BNS-Epilepsie und schwerer Hypsarrhythmie (Siehe dazu auch Tabelle 10). Abweichend von den beiden anderen Gruppen hat die Gruppe der Kinder mit Hypsarrhythmie (H) eine zweikomponentige Kurve mit einer 12- und einer 8-Stunden-Periodik (siehe Abb. 43, 44 und 45).

Die Augenkrämpfe, die hier nicht graphisch dargestellt sind (siehe aber Tabelle 10), zeigen bei diesen BNS-Kindern mit Hypsarrhythmie hingegen eine klare circadiane Rhythmik. Dieser scheinbare Widerspruch hinsichtlich der Periodizität der epileptischen Anfälle und der Augenkrämpfe in der Gruppe H ist leicht erklärt, wenn man die Mesorwerte der Augenkrämpfe dieser Patienten betrachtet (siehe Tab. 10): Ein einziges Kind mit vergleichsweise vielen Augenkrämpfen, wie der Patient 2a, ist in der Lage, die Cosinor-Sinusoidale seiner Gruppe zu seinen Gunsten "zu beeinflussen". Dieser Patient 2a besitzt nämlich einen circadianen Augenkrampf-Rhythmus mit hoher Amplitude und einem hohen Mesor von 3.5 min/h. Da der Mesor in etwa dem Mittelwert entspricht, bedeutet dies in anderen Worten, daß dieses Kind im Durchschnitt 3.5 Augenkrämpfe pro Stunde zeigt. Dies ist ca. 15- bis 30mal so viel wie die anderen Kinder, unabhängig von der betrachteten Gruppe. Folglich befindet sich die Acrophase ϕ der Gruppe H ganz in der Nähe der Acrophase dieses Patienten (gegen Mitternacht).

Es bleibt noch anzumerken, daß ein Vergleich der verschiedenen Medikationsgruppen lediglich einen statistischen signifikanten 24-Stunden-Rhythmus ($p < 0.05$) der epileptischen Anfälle bei der ausschließlich mit Phenobarbital therapierten Gruppe (Gruppe P) erbrachte. Die anderen Gruppen neigten eher zu einem diffusen Muster der Anfallsinzidenz (Gruppe C) oder zu ultradianen Rhythmen (Gruppe PC; $(\tau) = 8$ Stunden; $p < 0.1$). Eine Untersuchung der Augenkrämpfe unter dem Blickwinkel der Medikation erbrachte keine neuen Erkenntnisse (siehe Tabelle 10, unten).

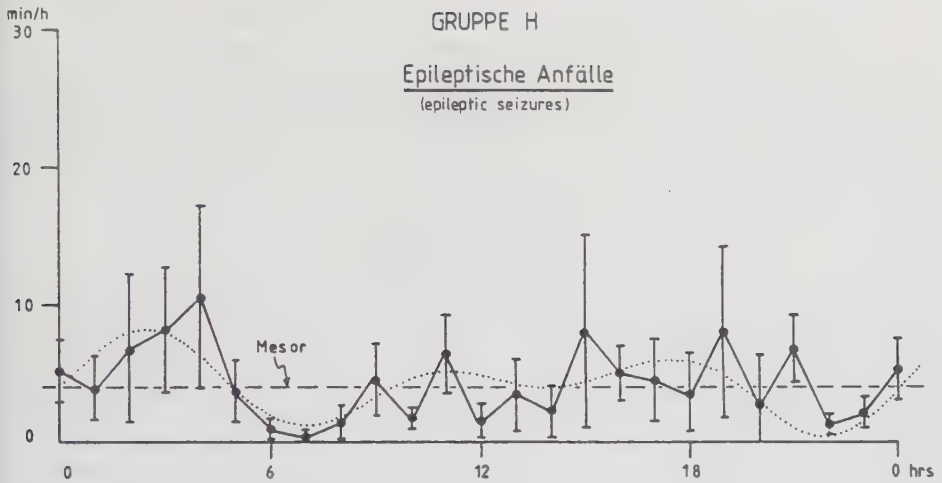


Abb. 43 - Gruppe H, epileptische Anfälle.

6 Patienten mit BNS-Epilepsie und Hypsarrhythmie. Durchschnittsalter 9.8 ± 1.2 Monate, experimentelle Daten und Cosinor-Kurve. Es besteht kein statistisch signifikanter Rhythmus. Die gepunktete Linie zeigt eine bimodale, ange-deutete Schwingung ($p < 0.1$ für $\tau = 12$ bzw. 8 h).

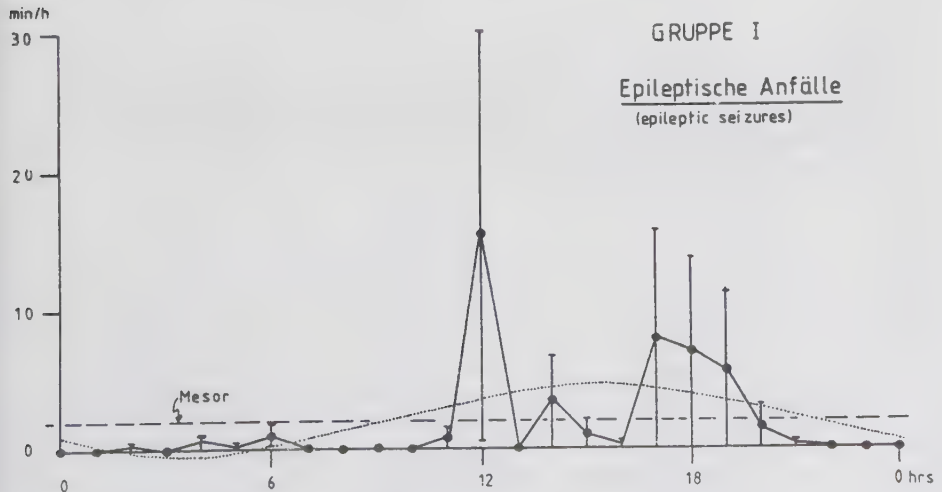


Abb. 44 - Gruppe I, epileptische Anfälle.

6 Patienten mit BNS-Epilepsie ohne Hypsarrhythmie (im anfalls-freien oder -armen Intervall). Durchschnittsalter 17.0 ± 3.0 Monate, experimentelle Daten und Cosinor-Kurve. Es besteht kein signifikanter Rhythmus. Die gepunktete Linie zeigt eine ange-deutete Circadianperiodik ($p < 0.06$ für $\tau = 24$ h).

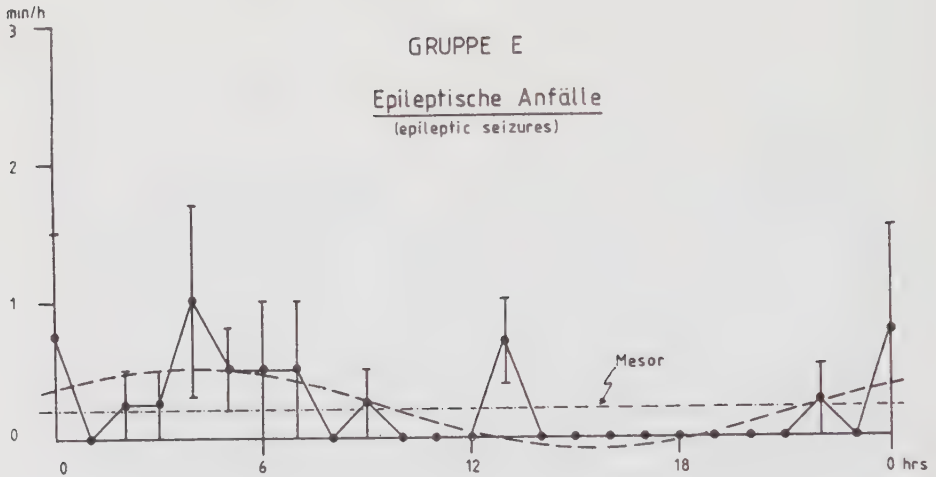


Abb. 45 - Gruppe E, epileptische Anfälle.

4 Patienten mit Petit mal-Epilepsie, Durchschnittsalter 42.7 ± 15.1 Monate, experimentelle Daten und Cosinor-Kurve. Es besteht ein statistisch signifikanter circadianer Rhythmus der klinischen epileptischen Anfälle in dieser Gruppe ($p < 0.01$; $\phi = 3.8$ h).

Tabelle 10 - Rhythmometrische Zusammenfassung für die Verhaltensparameter "epileptische Anfälle" und "Augenkrämpfe"

1. Epileptische Anfälle

Gruppe	Pat. Nr.	Periode (τ)=24h				Periode (τ)=12h				Periode (τ)=8h			
		p	M	A	ϕ	p	M	A	ϕ	p	M	A	ϕ
H	2a	.07	2.2	2.3	2.8	n.s.			1.5	n.s.			1.3
	5a	n.s.	8.1		4.4	.00	8.1	6.6	2.1	n.s.			1.6
	8b	n.s.	9.5		18.6	n.s.			4.9	.05	8.9	7.0	2.7
	10a	---	---		---	---			---	---			---
	10b	n.s.	1.0		16.1	n.s.			10.9	n.s.			3.5
	11a	n.s.	0.3		13.3	n.s.			11.5	n.s.			4.0
gesamt		n.s.	4.1		23.0	.09	4.2	2.0	2.7	.07	4.1	2.1	2.3
I	1a	---	---		---	---			---	---			---
	1b	---	---		---	---			---	---			---
	2b	n.s.	0.1		6.3	n.s.			6.2	n.s.			6.2
	4b	.05	6.5	9.0	19.7	n.s.			5.0	n.s.			3.1
	8a	n.s.	0.0 ⁺		5.3	n.s.			5.3	n.s.			5.3
	9a	---	---		---	---			---	---			---
gesamt		.06	1.9	2.4	15.3	n.s.			5.3	n.s.			3.1
E	3a	n.s.	0.4		2.4	n.s.			3.0	n.s.			5.6
	6a	n.s.	0.1		6.5	n.s.			6.5	n.s.			6.6
	7a	n.s.	0.0 ⁺		2.3	n.s.			2.3	n.s.			2.3
	9b	.07	0.2	0.5	4.9	n.s.			4.9	n.s.			5.7
gesamt		.00	0.2	0.3	3.8	n.s.			3.6	n.s.			5.3
PC(gesamt)		n.s.	4.5		21.8	n.s.			3.2	.09	.09	2.4	2.4
C(gesamt)		n.s.	1.3		3.1	n.s.			1.5	n.s.			1.1
P(gesamt)		.05	2.5	3.3	15.3	n.s.			4.3	n.s.			3.3

2. Augenkrämpfe

Gruppe	Pat. Nr.	Periode (τ)=24h				Periode (τ)=12h				Periode (τ)=8h			
		p	M	A	ϕ	p	M	A	ϕ	p	M	A	ϕ
H	2a	.01	3.5	6.1	0.0	.09	3.5	4.1	0.2	n.s.			0.7
	5a	n.s.	0.2		11.3	.09	0.2	0.2	2.2	n.s.			6.0
	8b	n.s.	0.2		19.8	n.s.			8.2	n.s.			4.4
	10a	---	---		---	---			---	---			---
	10b	n.s.	0.0 ⁺		17.1	n.s.			17.1	n.s.			17.1
	11a	---	---		---	---			---	---			---
gesamt		.01	1.0	1.6	23.8	n.s.			0.3	n.s.			0.7
I	1a	---	---		---	---			---	---			---
	1b	---	---		---	---			---	---			---
	2b	---	---		---	---			---	---			---
	4b	---	---		---	---			---	---			---
	8a	n.s.	0.0 ⁺		13.3	n.s.			13.3	n.s.			13.3
	9a	---	---		---	---			---	---			---
E	3a	n.s.	0.0		4.2	n.s.			4.2	n.s.			4.2
	6a	---	---		---	---			---	---			---
	7a	---	---		---	---			---	---			---
	9b	n.s.	0.1		20.2	n.s.			8.5	n.s.			4.7
gesamt		n.s.			20.7	n.s.			7.7	n.s.			4.6
PC(gesamt)		n.s.	0.1		19.3	n.s.			7.3	n.s.			4.6
C = Pat. 2a		.01	3.5	6.1	0.0	.09	3.5	4.1	0.2	n.s.			0.7
P = Pat. 9b		n.s.	0.1		20.2	n.s.			8.5	n.s.			4.7

Die chronobiologische Auswertung der Anfallsinzidenz von 16 Tageszyklen bei Kindern mit Petit mal-Epilepsie bringt zusammenfassend folgende Ergebnisse:

1. die hier angewandte, einfache Methode der exakten Beobachtung und der anschließenden Datenzusammenfassung und -analyse mittels der Cosinor-Methode scheint zur Erfassung von Periodizitäten im Anfallsgeschehen durchaus geeignet.
2. Bei Kindern mit Petit mal-Epilepsie existieren verschiedene Typen von Periodizitäten im Anfallsgeschehen: die Anfallsinzidenz kann circadian oder ultradian organisiert sein, aber auch eine diffuse Verteilung besitzen.
3. Die Petit mal-Epilepsien der älteren Kinder (E) zeigen insgesamt deutlich weniger Anfälle als die BNS-Epilepsien (H und I).
4. Verschiedene Epilepsie-Syndrom-Gruppen (H, I, E) aus dem Formenkreis des altersgebundenen Petit mal des Kindesalters weisen untereinander deutliche Unterschiede hinsichtlich der Amplitude und Acrophase der Rhythmen epileptischer Anfälle auf.

Legende zu Tabelle 10

M = Mesor (in min/h);

A = Amplitude (in min/h);

Ø = Acrophase in h.

Gruppen:

H, I, E siehe Kapitel IV.2;

H = BNS-Epilepsie mit Hypsarrhythmie im EEG;

I = BNS-Epilepsie im anfallsfreien Intervall;

E = andere Petit mal-Epilepsie

PC, C, P siehe Kapitel IV.3;

PC = Medikation mit Phenobarbital und Clonazepam;

C = Medikation mit Clonazepam;

P = Medikation mit Phenobarbital

n.s. = nicht signifikant

--- = nicht zu beobachten.

⁺ = nur ein einziges Mal innerhalb von 24 Stunden zu beobachten (in diesem Fall ist die Methode des Cosinor überflüssig).

V. DISKUSSION

Die Analyse zeitlicher Datenreihen in der Medizin erfordert genaue und geeignete Methoden zur Erfassung biologischer Rhythmen. Daher soll vor der Diskussion der Ergebnisse in diesem Abschnitt zuerst die Methodologie dieser Studie einem kritischen Vergleich unterzogen werden.

1. Diskussion der Methodik

Wie ich bereits in dem einleitenden Kapitel II.4. aufzeigte, gibt es bis heute nur sehr wenige chronobiologische Arbeiten über die Epilepsien und bis zu diesem Zeitpunkt noch keine einzige über die chronobiologischen Eigenheiten der kindlichen Epilepsien (insbesondere der hier hauptsächlich untersuchten BNS-Epilepsie).

Obwohl immer wieder anekdotische Berichte und Beobachtungen über circadiane und ultradiane Einflüsse auf die Epilepsie des Menschen erschienen (siehe Übersichtskapitel II.4.3.), hatte HALBERG 1978 wenig Erfolg mit seinem Apell, "die ausschließliche Beschränkung auf den Schlaf bei der Betrachtung der Epilepsie aufzugeben und mit den modernen Methoden der mikroskopischen Rhythmometrie die Komponenten des EEG und anderer physiologischer Funktionen (..) objektiv zu analysieren."

Nach wie vor beschäftigt sich bis in die heutige Zeit die überwiegende Mehrzahl der zu diesem Thema unternommenen Arbeiten hauptsächlich oder ausschließlich mit der Beziehung von Schlaf und Epilepsie (WHITE 1962, BATINI 1962, NIEDERMEYER 1965 und 1982, ROSS 1966, EPSTEIN 1966, JOVANOVIĆ 1968, FRANK 1970, SATO 1973, JANZ 1974, HORITA 1979, FUKUYAMA 1979, HRACHOVY 1981, AUTRET 1982, BILLIARD 1982, TOUCHON 1982, MONTPLAISIR 1982, HALÁSZ 1982, HRAZDIRA 1983, TOMKA 1983, DEGEN 1983). Oft sind auch die gewählten Untersuchungszeiträume zu klein, um circadiane Schwankungen überhaupt zu erfassen (PENRY 1971a, b). All diese Arbeiten lassen die inzwischen sowohl tierexperimentell, vor allem durch Veröffentlichungen HALBERGs (1955a, b) und POIRELS (1982, 1984), als auch beim Menschen gesicherten Einflüsse einer circadianen Periodik auf die Epilepsien (siehe Kapitel II.4.3.) außer acht.

Andere Autoren wiederum untersuchen zwar in gut konzipierten und sehr aufwendigen Studien den gesamten Tagesverlauf, verfügen aber nicht über die geeigneten statistischen Methoden, um einen Nachweis circadianer oder ultradianer Schwingungen des Anfallsgeschehens, Verhaltens oder physiologischer Funktionen zu erbringen (STEVENS 1971, ROSS 1966).

Ein weiterer Teil der bisher zu diesem Gebiet erschienenen Literatur besteht aus Fallstudien, was zwar den sonstigen Wert dieser Veröffentlichungen nicht mindert, leider aber nur sehr begrenzt gültige Aussagen zuläßt (SCHWARTZ 1964, EPSTEIN 1966, HORITA 1979).

Neben den bisher schon genannten Nachteilen besitzen einige Untersuchungen zusätzlich oder hauptsächlich methodische Fehler: einige Autoren vermischen verschiedene Epilepsieformen und -syndrome, oft sogar fokale und generalisierte Anfallsleiden miteinander (WHITE 1962, FRANK 1970, STEVENS 1971), oder sie lassen überhaupt nicht erkennen, welche Epilepsie sie untersuchen (HRAZDIRA 1983). Daß dies für die chronobiologische wie für die Schlaf-Untersuchung der Epilepsien nicht belanglos ist, haben wir in Kapitel II.4.2. deutlich zu machen versucht: generalisierte Anfallsleiden werden durch NREM-Schlaf im allgemeinen aktiviert und durch REM-Schlaf gehemmt; fokale Anfallsleiden zeigen hingegen kein einheitliches Verhalten und können bisweilen durch NREM-Schlaf gehemmt und durch REM-Schlaf aktiviert werden.

Die teilweise gleichen Autoren trennen auch nicht Kinder, Jugendliche und Erwachsene voneinander (WHITE 1962, NIEDERMEYER 1965, OKUMA 1968, FRANK 1970, KELLAWAY 1980, TOMKA 1983, DEGEN 1983). Auf dem Hintergrund des in Kapitel II.2. ausgeführten Wissens über die Entwicklung einer Circadianperiodik beim Menschen, gilt für die Chronobiologie wie für alle anderen medizinischen Bereiche (und darin sind die Neurologie und die Epileptologie sicher eingeschlossen), daß Kinder und teilweise auch Jugendliche sich in vieler Hinsicht völlig anders verhalten und daher auch anders zu beurteilen sind als Erwachsene. Beispielsweise spielen bei Kindern ultradiane Rhythmen eine weit größere Rolle als bei Erwachsenen, auch schlafen sie mehr und anders. Aus diesem Grunde ist, in Übereinstimmung mit LE WINN (1980), eine gleichzeitige Betrachtung epileptischer Kinder und Erwachsener in derartigen Studien abzulehnen.

Die vorliegende Arbeit untersucht das Verhalten epileptischer Kinder mit Petit mal-Epilepsie (die Mehrzahl mit alleiniger BNS-Epilepsie, eine kleinere Vergleichsgruppe mit myoklonisch-astatischen Petit mal) im Säuglings- und Kleinkindesalter. Eine Verhaltensbeobachtung, die die klinischen Anfälle einschloß, und das EEG wurden jeweils über einen vollen 24-Stunden-Zyklus aufgezeichnet. Insgesamt wurden auf diese Weise 18 Tageszyklen epileptischer Kinder und 3 Tageszyklen gesunder Kontrollkinder aufgezeichnet. Das Geschlecht und die unterschiedliche Medikation der Patienten wurden berücksichtigt und werden im folgenden diskutiert. Die untersuchten Untergruppen (Medikation, Epilepsie-Syndrom) hatten jeweils vergleichbare, d.h. statistisch nicht signifikant unterschiedliche Durchschnittsalter (mit wenigen, unerheblichen Ausnahmen). Die Daten wurden mit der in Kapitel III.3.2. geschilderten chronobiologischen Methodik analysiert. Damit wurden die oben erwähnten, häufigen methodischen Fehler anderer Arbeiten reduziert bzw. ausgeschaltet.

Die hier angewandte Methode der direkten Verhaltensbeobachtung von einem geschulten Team hat zudem gegenüber anderen Methoden den Vorteil, daß sie vergleichsweise simpel, weniger aufwendig und daher billiger ist (vgl. FROST et al. 1978). Ein Beobachtereinfluß wurde durch den unregelmäßigen Beobachterwechsel weitgehend ausgeschaltet, ebenso wie weitere Störvarianten (siehe Teil III.2.).

Wir verzichten in dieser Studie auf die Bestimmung der Schlafstadien (REM, NREM etc.) mit Hilfe von EEG, EKG und EMG, wie sie von Autoren wie LOOMIS (1937) oder RECHTSCHAFFEN und KALES (1968) vorgeschlagen wurde: zum einen mehrten sich in den letzten Jahren die Berichte, wonach eine derartige Schlafstadienbestimmung (vor allem bei BNS-Epilepsien) unmöglich gemacht wird, da die Patienten im Schlaf ein ständiges Hypsarrhythmie-Muster aufweisen oder ihr EEG von anderer pathologischer Aktivität überlagert ist (FUKUYAMA 1979, BATINI 1962, MONTPLAISIR 1980, HRACHOVY 1981, HALASZ 1982). DECLERCK (1982) berichtet von einer größeren Studie mit 629 Patienten, in der bei 148 (23.5%) Epileptikern keine Schlafstadienbestimmung durchgeführt werden konnte, da deren Schlaf-EEG durch schwere Anfallsaktivität oder wegen mentaler Retardierung stark alteriert war. Unsere eigenen Beobachtungen decken sich mit denen obiger Autoren völlig. Zudem war bei unseren Patienten auffällig, daß in manchen Fällen Augenkrämpfe als Anfallsäquivalente nicht von normalen Augenbewegungen im Elektrookulogramm zu

unterscheiden waren. Weiterhin bestand die ursprüngliche Zielsetzung dieser Studie in der Untersuchung ultradianer Perioden von 4, 6, 8 und 12 Stunden und circadianer Rhythmen, weil diese bei unserer Fragestellung, die primär auf die Therapie ausgerichtet war, eine größere Rolle spielen. Zu hochfrequente Rhythmen (Periode $\tau < 4$ Std.) sind schwerer, wenn überhaupt, bei einer chronotherapeutischen Optimierung zu berücksichtigen als niederfrequente, da die pharmakokinetische Trägheit der Anticonvulsiva zu rasch hintereinander erfolgende Dosisanpassungen wirkungslos macht (die Halbwertszeit von Anticonvulsiva, zumal der hier untersuchten Substanzen Clonazepam und Phenobarbital, ist größer als 10 Stunden, KELLERMANN 1978).

2. Diskussion der Resultate

In einem ersten Schritt zeigt diese Arbeit anhand von Einzelverhaltensprofilen der epileptischen Patienten sowohl interindividuelle als auch intraindividuelle Unterschiede von Verhaltensrhythmen auf (siehe Kapitel III.1., Zusammenfassung). Die Auswertung der Verhaltensdaten mit der Single Cosinor-Methode eignet sich, circadiane und ultradiane Rhythmen im Verhalten einzelner Individuen zu ermitteln. Die für die Darstellung dieser Rhythmen gewählten Verhaltensacrophasogramme stellen eine im Bereich der Ethologie bisher nicht verwendete Methode dar; sie erweisen sich als übersichtliche und anschauliche Möglichkeit, selbst komplizierte Verhaltensmuster in einer Synopse darzustellen.

Die Beobachtung erstreckte sich sowohl auf physiologische (Schlaf, Unruhe ...) als auch auf pathologische (epileptische Anfälle, Kauautomatismen ...) Verhaltensmuster. Dabei konnten bereits bei der Auswertung individueller Resultate deutliche Unterschiede zwischen den gesunden und den epileptischen Kindern festgestellt werden; diese wurden im anschließenden Vergleich der einzelnen Patientengruppen mit der Kontrollgruppe (gesunde Kinder) statistisch signifikant bestätigt.

In dem einleitenden Übersichtskapitel II.2. wird dargestellt, wie sich die Circadianperiodik des Verhaltens und anderer physiologischer Variablen beim gesunden Kind entwickelt. Vor allem aus den Arbeiten HELLBRÜGGEs (1959, 1964, 1967, 1968, 1974, 1979), KLEITMANs (1953) und MEIER-KOLLS (1979) wissen wir, daß sich wichtige Grundelemente des menschlichen Verhaltens (z.B. Schlaf-Wach-Zyklus) nach zwei bis sechs Monaten auf eine circadiane Periodik einstellen. Dies trifft bei den von uns untersuchten gesunden Kindern, von denen das jüngste fünf Monate alt war, ebenfalls zu.

Die epileptischen und meist cerebral geschädigten Patienten unterscheiden sich davon bereits im Einzelvergleich deutlich: ultradiane, vor allem 8- und 12-Stunden- Rhythmen behalten ihre Bedeutung oder dominieren sogar über circadiane. Das Schlaf-Wach-Muster erscheint oft zerstückelt oder "zerfrant". Das Verhalten (siehe einzelne Acrophasogramme in Kapitel IV.1.) wirkt oft desorganisiert und zusammenhangslos, wenn man es mit dem gesunder Kinder vergleicht.

Ein weiteres Ergebnis aus diesen Einzelverhaltensprofilen entstand gleichsam als Nebenprodukt dieser Studie. Es handelt sich um die Stereotypien, die ein pathologisches Verhaltensmuster darstellen. Über deren Behandlung und Entstehung soll hier nicht diskutiert werden; es würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen. Eine zusammenfassende Beschreibung und ätiologische Deutung der Stereotypien enthält ein Übersichtsartikel von BAUMEISTER und FOREHAND (1972).

Nachdem noch 1968 SOROSKY die Existenz regelmäßiger Schwankungen im Auftreten solcher Phänomene verneint hatte, gelang es zunächst POHL (1976), relativ hochfrequente Fluktuationen mit einer Periode (τ) von etwa 7 bis 10 Minuten bei Körperwiege-Stereotypien nachzuweisen. MEIER-KOLL (1979) konnte erstmals in sehr gründlichen Fallstudien eine ultradiane Periodik ($\tau = 1-2$ Std.) von Stereotypien bei mehreren geistig und körperlich behinderten Kindern aufzeigen. In unserer Studie gelang nun der Nachweis von achtstündigen, circahemidianen ($\tau = 12$ Std.) und circadianen Rhythmen im stereotypen Verhalten geistig und körperlich behindeter, epileptischer Kinder. Diese Befunde sind sicher als zusätzlicher Beleg für die Vermutung MEIER-KOLLs (1979) und POIRELs (1982, 1984) zu werten, daß neben exogenen Faktoren auch endogene für die Auslösung von Stereotypien Bedeutung haben. So wäre beispielsweise die Existenz eines Stereotypie-"Schrittmachers" denkbar. POIREL konnte konstante zeitliche Beziehungen zwischen circadianen Rhythmen psychophysiologischer (motorische Aktivität), psychopathologischer (emotionale Miktionen und Defäkationen) und neuropathologischer (audiogene Konvulsionen) Verhaltensmuster im Tierversuch demonstrieren.

Die von MEIER-KOLL (1979) gefundenen Verhaltens- und Stereotypie-Rhythmen mit einer Periodenlänge von ein bis zwei Stunden waren mit unserer Methode nicht reproduzierbar. Zum einen mag das, für eine so kurze Periodenlänge, mit unserer Datenzusammenfassung in zu diesem Zweck relativ zu langen 1-Stunden- Blöcken

zusammenhängen (siehe III.3.1.). Zum anderen betonen mehrere Autoren, daß das Auftreten derartiger Rhythmen im Verhalten nicht konstant auftritt, sondern abhängig ist vom Alter, vom Belichtungsmuster, der Umgebungstemperatur und der Untersuchungsmethode (siehe Überblick bei KRIPKE 1982). Stabile Rhythmen mit der Periodenlänge von ein bis zwei Stunden (im Sinne des Basic Rest Activity Cycle, siehe Teil II.2.) setzen außerdem eine hohe cerebrale Entwicklung voraus (KLEITMAN 1969, KRIPKE 1982). Daher wäre es erklärlich, daß bei unseren Patienten derartige Rhythmen nicht zu erkennen sind. Es erklärt aber nur unvollständig, weshalb wir solche Rhythmen auch bei den gesunden Kindern nicht fanden.

Die Unterschiede zwischen den gesunden und den epileptischen Kindern werden noch weitaus deutlicher, wenn man die Patienten in einzelnen Epilepsie-Gruppen zusammenfaßt und diese mit der Gruppe der normalen Kinder vergleicht (Kapitel IV.3.). Die gesunden Kinder haben eine deutlich stärker ausgeprägte Circadianperiodik als die gleichaltrigen, geistig behinderten Epileptiker, bei denen ultradiane Rhythmen persistieren oder gar überwiegen. Die einzelnen Epilepsie-Formen unterscheiden sich wiederum deutlich untereinander: während die Patienten mit der BNS-Epilepsie in ihrem Verhalten am wenigsten den gesunden Kindern ähneln, haben die Patienten mit anderen, später auftretenden Formen des Petit mal (vorwiegend myoklonisch-astatische Anfälle) nicht ganz so abweichende Verhaltensrhythmen.

Ein interessantes Ergebnis bringt der Vergleich der Verhaltensrhythmen von BNS-Kindern im anfallsfreien Intervall und solchen mit Hypsarrhythmie und klinischen Anfällen. Überraschenderweise zeigen die anfallsfreien, klinisch und elektroencephalographisch gesünder erscheinenden Kinder weniger normale, circadiane Verhaltensrhythmen als die Kinder mit schwerer Hypsarrhythmie. Auch bei mehrmaliger Vorstellung dieser Ergebnisse auf internationalen Kongressen (HALLEK 1983a, b) konnten diese Phänomene von den Diskussionsteilnehmern nicht schlüssig erklärt werden. Deutungsversuche müssen daher rein hypothetisch bleiben. Eventuell hat die Beherrschung des Anfallsgeschehens durch die anticonvulsive Therapie die Zerstörung der normalen Tagesrhythmik zur Nebenwirkung. Eine zweite Hypothese wäre, daß die hypsarrhythmische Krampfaktivität den Versuch des geschädigten Gehirns darstellt, eine circadiane Synchronisation zu erreichen. Und eine dritte, daß die Anfälle von Zentren ausgehen, die ihrerseits zugleich Oszillatoren (des Gehirns) sind (Nucleus

suprachiasmaticus, Hypothalamus, Epiphyse); das Anfallsgeschehen wäre somit teilweise oder vollständig circadian synchronisiert und mit ihm auch das sonstige Verhalten der krampfenden Kinder. Gegen die letzte Hypothese spricht allerdings, daß die Anfallsaktivität der beiden Gruppen I und H keinen circadianen Rhythmus besitzt.

Unter einem anderen Blickwinkel und zum Zwecke der Verdeutlichung haben wir in Abschnitt IV.4. den im Prinzip gleichen Sachverhalt anders demonstriert: In der Darstellung der circadianen Reifung in Abhängigkeit vom Lebensalter wurde klar, was wir soeben diskutierten, nämlich daß die cerebral beeinträchtigten Epileptiker erst in wesentlich höheren Alter ein ähnlich gut organisiertes, circadianes Verhaltensmuster zeigen als die gesunden Kinder. Zur psychomotorischen Retardierung dieser Kinder kommt also eine chronobiologische Retardierung hinzu. Dies wird durch ähnliche Befunde von MEIER-KOLL (1979) erhärtet. Er fand bei Kindern mit psychomotorischem Entwicklungsrückstand eine Persistenz von circaduohoranen ($\tau = 2$ Std.) Rhythmen bei gleichzeitiger Abschwächung der circadianen Periodik. Es ist zu betonen, daß die Unterschiede zwischen den epileptischen und den gesunden Kindern hinsichtlich der Ausreifung einer circadianen Periodik in dieser Studie nicht nur auf Fallbeispielen, sondern auf statistischen Berechnungen basieren (χ^2 -Test; signifikante Unterschiede zwischen Patienten und gesunden Kindern!).

Derartige circadiane Dysrhythmien des Verhaltens können bei Individuen mit gestörter Aufnahme wichtiger Umweltreize auftreten (EDITORIAL, 1978). In der Regel sind Kinder mit BNS-Epilepsie, so auch die Patienten dieser Studie, schwerst cerebral geschädigt (zu über 80%: JEAUVONS & BOWERS 1974), während Kinder mit myoklonisch-astatischen Petit mal im Durchschnitt weniger beeinträchtigt sind (47% ohne sichere Intelligenzstörung; KRUSE 1968). Somit wäre die hier ermittelten Unterschiede zwischen der BNS-Epilepsie und dem myoklonisch-astatischen Petit mal durch die in der Regel intaktere Perzeption bei letzterem zu erklären. Ein weiterer Grund dürfte das höhere Durchschnittsalter der Kinder mit myoklonisch-astatischen Petit mal sein, das eine bessere Ausreifung circadianer Verhaltensrhythmen mit sich bringt.

Einige Autoren (FUKUYAMA 1979, HRACHOVY 1981) berichteten, daß Kinder mit BNS-Epilepsie weniger schlafen als gesunde Kinder gleichen Alters. Dies konnten unsere Resultate nicht bestätigen: die Kinder mit BNS-Epilepsie schliefen im Durchschnitt länger als die gesunden Kinder (siehe Kapitel IV.2.) und zudem durchschnittlich etwa zwei Stunden später, wenn man ihre Acrophasen vergleicht. Über die reichhaltige Literatur zum Beziehungsfeld von Schlaf und Epilepsie informiert das Kapitel II.4., auf das ich an dieser Stelle verweise.

Entscheidend scheint mir jedoch, daß a l l e epileptischen Kinder im Vergleich zu ihren gesunden Altersgenossen eine unterentwickelte circadiane Verhaltensperiodik (im Gruppenvergleich statistisch signifikant unterschiedlich) besitzen. Ob diese chronobiologische Retardierung oder circadiane Dysrhythmie, wie LE WINN (1980) vermutete, die Ursache für die Entstehung der Epilepsien ist oder deren Folge, kann nach meiner Auffassung derzeit nicht schlüssig beantwortet werden, da unsere Kenntnisse über die Entstehung circadianer Rhythmen wie der Epilepsien zu gering sind. Möglicherweise liegt aber genau in dieser Fragestellung ein Schlüssel zur Entdeckung grundlegender Mechanismen der Epilepsien. In diesem Zusammenhang verdient eine Arbeit von SHOUSE und STERMAN (1982) Beachtung. Durch Amygdala-Reizung bei Katzen erzeugten sie ein tierexperimentelles Epilepsie-Modell. Dabei stellten sie fest, daß es bei den Tieren schon zu Schlafstörungen kam, bevor überhaupt generalisierte Anfälle auftraten. Sie folgerten daraus, daß Störungen des Schlaf- Wach-Zyklus eher eine ursächliche Größe denn eine Folge der Anfallspathologie seien.

Beim Menschen gibt es ähnliche Hinweise: HRACHOVY (1981) und FUKUYAMA (1979) hatten bei Kindern mit BNS-Epilepsie unabhängig voneinander Störungen im NREM-REM-Schlaf-Zyklus festgestellt. Aus diesen Resultaten zogen sie den Schluß, die cerebrale Hauptschädigung läge bei diesen Kindern im Bereich des Hirnstammes (Pons), wo die Nuclei raphé (mit serotonergen Neuronen) und der Locus coeruleus (mit noradrenergen Neuronen) für den Ablauf dieses Zyklus wesentlich sind (SCHMIDT 1977, HOBSON 1974). Unsere Untersuchungen bringen einen weiteren Aspekt in die Diskussion ein: für die Synchronisation und den Ablauf circadianer Zyklen (z.B. Schlaf-Wach-Rhythmus) sind hypothalamische Zentren (Nucleus supraopticus) von entscheidender Bedeutung (MORUZZI 1972, HOBSON 1974). Bei unseren Patienten fand sich, wie bereits erwähnt, eine Störung der circadianen Verhaltensrhythmik. Folglich wäre bei ihnen eine Schädigung des Hypothalamus ebenso gut denkbar wie Ausfälle der

kaudaler gelegenen Abschnitte des Pons (Locus coeruleus, Nuclei raphé). Alle diese Kerngebiete haben weitläufige, aufsteigende Bahnen zum Cortex, die das Ausbreiten eines generalisierten Anfalls (z.B. in Form der Hypsarrhythmie) erleichterten.

In der Tat fand MORIMATSU (1972) in einer pathologischen Studie von vier Kindern mit Hypsarrhythmie hauptsächlich Schädigungen im Bereich des Hirnstammes (Tegmentum), des Thalamus und der Basalganglien. Das Tegmentum, das die Formatio reticularis enthält, ist in die Regulation des REM-NREM-Schlafes einbezogen (JOUVET 1972, MORGANE & STERN 1974). Der Thalamus empfängt viele aufsteigende Bahnen aus der Formatio reticularis. Somit liegen die hauptsächlich pathomorphologisch geschädigten Gebiete der BNS-Epileptiker in enger topographischer oder neurophysiologischer Beziehung zu den für zyklische Abläufe verantwortlichen Zentren. Zusätzliches Gewicht erhalten diese Überlegungen durch die Arbeiten VELASCOs (1982), dem es durch Erzeugung gezielter Läsionen und anschließende Stimulation im Tierexperiment gelang, einen Zusammenhang zwischen der Aktivierung der Formatio reticularis und der Entstehung generalisierter Anfälle herzustellen.

Eine Schädigung der hier angesprochenen Bereiche des Hirnstammes (Formatio reticularis, Nuclei raphé, Locus coeruleus) und des Zwischenhirns (Thalamus, Hypothalamus) wäre also eine sinnvolle Erklärung für das gleichzeitige Auftreten circadianer Dysrhythmien und epileptischer Anfälle bei diesen Kindern mit BNS-Epilepsie.

Bei unseren Untersuchungen brachte die getrennte Analyse der Daten weiblicher und männlicher Epileptiker keine unterschiedlichen Resultate. Dies überrascht nicht und wird durch Arbeiten WEVERs (1982) bestätigt, der keine Differenz freilaufender circadianer Aktivitätsrhythmen bei Frauen und Männern finden konnte (Resultate siehe Kapitel IV.5).

Die Nebenwirkungen anticonvulsiver Medikamente sind häufig und bisweilen schwerwiegend (KUTT 1972). Auch die beiden hier untersuchten Pharmaka Clonazepam und Phenobarbital bieten solche unerwünschten Effekte reichhaltig. In erst kürzlich veröffentlichten Übersichten werden ihre Nebenwirkungen ausführlich behandelt: Clonazepam (KERÄNEN 1983) führt zu allgemeiner Sedierung, wobei Barbiturate diesen

Effekt noch verstärken, Schläfrigkeit, Ataxie, Gereiztheit oder anderen Verhaltensänderungen. Eine kontrollierte Schlafstudie, welche diese Nebenwirkungen überprüfen und quantifizieren würde, gibt es jedoch bisher nicht (JOHNSON 1982). Weiterhin kommt es zu Muskelhypotonie, Dysphagien und Dysarthrien, gastrointestinalen Störungen (gelegentlich Hypersalivation, Appetitminderung oder -steigerung) und seltener zu Thrombozytopenien, einer Vermehrung der Anfälle oder einer Änderung des Anfallstyps (in 5-6%). Angeblich verschwinden die meisten Clonazepam-Nebenwirkungen bei Dauerbehandlung nach einer gewissen Zeit (KERÄNEN 1983).

Phenobarbital (IIIVANAINEN 1983) ist ein Induktor des Leberenzym Cytochrom P-450, das Medikamentenoxidationsschritte vermittelt. Daher kann es die Toxizität zahlreicher anderer Stoffe erhöhen. Weiterhin bewirkt es physische Abhängigkeit, Sedation, Schläfrigkeit, Verhaltensstörungen, kognitive Beeinträchtigung, Gedächtnisschwäche (zumindest vorübergehend) und cerebrale Dysfunktionen (Ataxie, Nystagmus). Selten kommen hämatologische Nebenwirkungen (megaloblastische Anämien, Macrocytose, Folsäuremangel und auch Vitamin K-Mangel), Hypocalämie, Lebererkrankungen, endokrinologische Störungen (Beschleunigung des Hormonstoffwechsels von Gonadotropinen einschließlich Kontrazeptiva, Thyroxin), leichte immunsuppressive Effekte und teratogene Effekte (bei Abusus) vor. Im Tierversuch bewirkt es eine circadiane Phasenverschiebung des Nahrungsverhaltens (PERAINO 1980). Wie verhängnisvoll diese Nebenwirkungen, besonders die neuro- und psychotoxischen, sich auf die ohnehin geistig retardierten Kinder auswirken können, ist leicht vorstellbar.

Bei der Bedeutung, die den Nebenwirkungen zukommt, erscheint es beinahe leichtfertig, vom Verschwinden der Nebenwirkungen nach einiger Zeit der Einnahme auszugehen (CHEMBURKAR 1976, KERÄNEN 1983). Dem widersprechen auch Arbeiten von ROSEN (1982), ÖZDIRIM (1978) und WOLF (1978), welche bei epileptischen Kindern mit Langzeit-Barbiturateinnahme (Phenobarbital) mehr oder weniger massive Nebenwirkungen wie Hyperaktivität, Lethargie, Schlafstörungen mit häufigem Erwachen, Schulprobleme und eine Abnahme kognitiver und perceptiver Leistungen beobachteten.

Zur genaueren, quantitativen Bestimmung der medikamentösen Nebeneffekte auf das Verhalten untersuchten wir die mit Clonazepam und/oder Phenobarbital dauer-

behandelten epileptischen Kinder in getrennten Gruppen (Kapitel IV.3.). Dabei stellte sich heraus, daß Clonazepam einen wesentlich stärkeren negativen Nebeneffekt auf circadiane Verhaltensrhythmen hat als Phenobarbital (statistisch signifikant). Durch diese Verschiedenheit der Resultate der beiden Medikamentengruppen ist eine andere mögliche Erklärung dieses Phänomens, nämlich daß diese Verhaltensstörung allein auf die epileptische bzw. cerebrale Grunderkrankung zurückzuführen ist, relativ unwahrscheinlich (HALLEK 1984). Dagegen wäre es denkbar, daß Clonazepam bei chronischer Anwendung erhebliche circadiane Dysrhythmien verursacht, wogegen in Phenobarbital ein antiepileptisches Agens zur Verfügung zu stehen scheint, das einen erheblich geringeren Einfluß auf die Rhythmen des Verhaltens und des Schlaf-Wach-Zyklus ausübt. Unsere Resultate stehen somit im Widerspruch zur Behauptung einiger Autoren, daß die Nebenwirkungen anticonvulsiver Medikamente in der Dauertherapie verschwinden. Sie bedürfen einer intensiven Überprüfung in weiteren, größeren chronobiologischen Verhaltensstudien.

In einem weiteren Abschnitt untersuchten wir das Anfallsgeschehen der Patienten auf das Vorhandensein einer circa- oder ultradianen Rhythmik (Kapitel IV.6.) - ebenfalls in der Absicht einer Therapieoptimierung. Anders ausgedrückt: wüßte man die Tageszeit, zu der die Patienten unter Anfälle litten, könnte man diese gegebenenfalls gezielter therapieren und zu anderen Zeiten die Dosis anticonvulsiver Medikamente eventuell reduzieren. In diesem Zusammenhang darf nochmals betont werden, daß es trotz recht umfangreicher Literatur zum Thema "Schlaf und Epilepsie" (siehe Übersicht in Kapitel II.4.) nur wenige chronobiologische Studien darüber gibt; die vorliegende Arbeit ist meines Wissens die erste chronobiologische Studie über die klinischen Anfälle und das Verhalten epileptischer Kinder überhaupt.

Insgesamt lassen unsere Resultate keinen einheitlichen Schluß zu: von 16 untersuchten Tageszyklen epileptischer Kinder hatten 5 keine klinischen Anfälle, 7 ein eher diffuses Anfallsmuster und 4 ein rhythmisches Anfallsgeschehen (davon 3 mit circadianen und 2 mit ultradianen Anfallsrhythmen). Dies deckt sich mit früheren Untersuchungen von GRIFFITHS & FOX (1938) und HALBERG (1978) bei Kindern und Erwachsenen, die ebenfalls diese drei Arten der Tagesverteilung epileptischer Anfälle feststellten. Wie beim sonstigen Verhalten, so gibt es auch hinsichtlich der Anfälle inter- und intraindividuelle Unterschiede. Die drei Kinder mit einer circadianen Anfallsverteilung hatten ihre Anfallsmaxima nachts (also nach JANZ, 1974, eher Schlafepileptiker).

Diese Informationen könnten meiner Auffassung nach für die vier Patienten mit einer Anfallsrhythmik bereits von praktischem Nutzen sein: durch die individuelle Applikation einer etwas höheren Dosis vor dem jeweiligen Anfallsmaximum könnte die Anfallshäufigkeit vermutlich gezielt gesenkt werden. Die Dosisreduktion vor dem Zeitpunkt des Anfallsminimums wäre die daraus folgende, logische Konsequenz - eine zeitlich abgestimmte anticonvulsive Therapie, im Fachjargon Chronotherapie genannt, wäre etabliert.

Damit gelange ich zum entscheidenden und abschließenden Abschnitt dieser Diskussion:

Bezieht man das zuvor Gesagte in die Therapie epileptischer Patienten ein, so ist die Einrichtung einer zeitlich orientierten Medikamentenapplikation (Chronotherapie) eine neue therapeutische Möglichkeit. Wir haben gesehen, daß bei genauerer Untersuchung vermutlich doch Langzeitnebenwirkungen anticonvulsiver Medikamente auf perzeptive und kognitive Fähigkeiten existieren (IV.3.). Geistig behinderte Kinder sind davon in besonderem Maß betroffen. Ihnen, aber auch anderen epileptischen Patienten, eröffnete sich damit eventuell eine Chance, doch etwas mehr von der Umwelt "mitzubekommen", würde man zu gewissen Tageszeiten die anticonvulsive Dosis reduzieren können. Dies müßte nach unseren Ergebnissen individuell geschehen.

Gewiß fehlen dafür noch einige Voraussetzungen: Zunächst müssen unsere Ergebnisse, die die bislang einzigen sind, in noch größeren Studien überprüft werden. Weiterhin gibt es bisher keine Untersuchung über die Tagesvariationen der Pharmakokinetik (Chronopharmakokinetik) und Wirkung (Chronoeffektivität) der von uns klinisch untersuchten Pharmaka Phenobarbital und Clonazepam (siehe Übersichtsartikel über die Chronopharmakologie von SCHEVING et al. 1974, REINBERG 1981, REINBERG & SMOLENSKY 1982). Chronopharmakologische Studien mit chemisch und therapeutisch sehr ähnlichen Substanzen (Pentobarbital, Hexobarbital, Clorazepat; siehe bei REINBERG 1982) ergaben jedoch eindeutige, statistisch signifikante circadiane Rhythmen der Medikamentenplasmaspiegel (bei regelmäßiger Applikation der untersuchten Substanzen). Bei Carbamazepin, einem Anticonvulsivum, stellte BRUGUEROLLE (1981) im Tierversuch Änderungen der Pharmakokinetik in Abhängigkeit von der Tageszeit fest. Und SCHEVING et al. (1968; Tierversuch) konnten nachweisen, daß die Dauer der Anästhesie nach jeweils gleichen Dosen von

Pentobarbital entscheidend von der Tageszeit abhängt, zu der die Anästhesie vorgenommen wird ($p < 0.01$; die Dauer variierte von ca. 50 - 90 Minuten!).

All dies bleibt bei den von uns untersuchten Präparaten noch zu tun. Doch die Beispiele anderer, sehr eng verwandter Medikamente belegen, daß circadiane und ultradiane Schwankungen im Medikamentenstoffwechsel wahrscheinlich sind. Nichts hingegen läßt den Schluß zu, daß das Gegenteil der Fall ist.

Bei ganz anderen Pharmaka ist die chronotherapeutische Applikation inzwischen eine allgemein akzeptierte und klinisch angewandte Tatsache: durch Arbeiten REINBERGs (1974, 1978, 1983) konnte gezeigt werden, daß die circadiane Anwendung von Glucocorticoiden (Methylprednisolon) in der Asthmatherapie von Kindern und Erwachsenen (maximale Dosis morgens gegen 07.00 bis 08.00 Uhr, eine zweite kleinere Dosis gegen 15.00) einen doppelten Vorteil bringt: a) die Verminderung der Nebenwirkungen, vor allem der Nebennierenrindensuppressionen, durch Imitation des physiologischen Cortisolrhythmus mit dieser Applikationsweise, und b) die Steigerung der Wirksamkeit (überprüft durch spirometrische Messungen in kontrollierten Studien).

Ein therapeutisches Konzept dieser Art scheint mir in der Epileptologie ein hohes, aber keineswegs unrealistisches Ziel. Die relativ gute Überprüfbarkeit des Therapieerfolges anhand der Abnahme der Anfälle macht die Epilepsie in gewisser Hinsicht sogar zu einem prädestinierten Objekt für weitere Forschungen in dieser Richtung. Mit dieser chronobiologischen Arbeit sollte dafür ein Grundstock gelegt werden.

IV. ZUSAMMENFASSUNG

"Alles hat seine Stunde. Für jedes Geschehen
unter dem Himmel gibt es eine bestimmte Zeit."

Koh. 3.1

Diese Arbeit ist eine chronobiologische Untersuchung der Tagesrhythmik des Verhaltens und des Anfallsgeschehens von Kindern mit Petit mal-Epilepsie, insbesondere mit Blitz-Nick-Salaam-Krämpfen (BNS-Epilepsie). Nach unserer Kenntnis gibt es bisher keine vergleichbare Studie bei diesem Patientengut.

Zunächst gibt die Arbeit einen Literaturüberblick über die Grundlagen und Definitionen der Chronobiologie, es folgen eine Beschreibung der Entwicklung einer Circadian-periodik beim gesunden Kind, ein Abriß über die kindlichen Epilepsien und eine umfangreiche Bestandsaufnahme zum Thema "Biologische Rhythmen und Epilepsie".

Die Methodik dieser Studie ist denkbar einfach: sie besteht in einer systematischen, genauen, 24stündigen Verhaltensbeobachtung und gleichzeitigen EEG-Aufzeichnung. Letztere dient hier nur als Vergleichsparameter. Das bekannte Auswertungsinstrumentarium der Chronobiologen (vor allem die Cosinor-Methode) wird verwendet und durch einige eigene Entwicklungen (Rhythmusdetektionskoeffizient, Verhaltensacrophasogramme) geringfügig erweitert. Auf diese Weise werden die Tageszyklen von 18 epileptischen Patienten (Alter 20.2 ± 4.4 Monate) und 3 gesunden Kontrollkindern (Alter 16.7 ± 3.4 Monate) untersucht und ausgewertet. Die Methodik erweist sich bei aller Einfachheit als äußerst geeignet zur Entdeckung circadianer und ultradianer Rhythmen im Verhalten und in der Anfallsinzidenz der epileptischen Patienten.

In der Einleitung hatten wir drei Fragen aufgeworfen, für die wir uns bei der Planung dieser Arbeit eine Beantwortung erhofft hatten, nämlich

1. nach der Existenz und den Eigenschaften von Verhaltensrhythmen bei epileptischen Kindern und deren Unterschied zu gesunden Kindern;
2. nach den Tagesrhythmen des Anfallsgeschehens und schließlich
3. nach den daraus sich ergebenden therapeutischen und diagnostischen Konsequenzen.

Wenn auch längst nicht alle Teilaspekte dieser drei Probleme eine Beantwortung erfahren konnten und zudem eine gewisse Zurückhaltung ob der relativ geringen Patientenzahl dieser Studie dringend geboten ist, so lassen sich dennoch folgende Aussagen treffen:

- 1a) Rhythmen des Verhaltens und des klinischen Anfallsgeschehens bei epileptischen Kindern weisen inter- und intraindividuelle Unterschiede auf.
 - b) Gleichsam als Nebenprodukt der Studie konnten erstmals bei Stereotypien epileptischer Kinder Rhythmen mit verschiedenen Periodenlängen von 24 (circadiane Rhythmen), 12 (circahemidiane) und 8 Stunden nachgewiesen werden ($p < 0,05$).
 - c) Die Entwicklung einer Circadianperiodik des Verhaltens ist bei epileptischen Kindern deutlich und statistisch signifikant gegenüber den gesunden Kindern verlangsamt. Besonders die Patienten mit einer BNS-Epilepsie zeigen diese "chronobiologische Retardierung".
 - d) Im Gegensatz zu den gesunden Kindern scheinen bei den cerebral geschädigten, epileptischen Kindern ultradiane Verhaltensrhythmen (mit Periodenlängen von 12 und 8 Std.) länger zu persistieren oder gar zu dominieren (bei Kindern mit BNS-Epilepsie).
 - e) Auch die einzelnen Epilepsie-Formen des Petit mal (BNS-Epilepsie mit oder ohne Hypsarrhythmie, myoklonisch-astatischer Petit mal) unterscheiden sich hinsichtlich der Verhaltensrhythmik voneinander. Die Gruppe mit der BNS-Epilepsie weist das am stärksten pathologische Verhaltensmuster auf.
 - f) Die anticonvulsiven Medikamente, und dabei vor allem Clonazepam, scheinen entgegen der Ansicht früherer Arbeiten neuro- und psychotoxische Nebenwirkungen bei Langzeitbehandlung zu haben. Es erscheint zudem der Verdacht berechtigt, daß Clonazepam circadiane Dysrhythmien (eine Störung normaler, circadianer Verhaltensmuster) auslöst.
 - g) Die Verhaltensmuster zeigen keine statistisch signifikanten Geschlechtsunterschiede.
2. Die klinischen Anfälle der hier untersuchten Petit mal-Gruppe zeigen unterschiedliche Rhythmizität. Die meisten Patienten haben eine "diffuse" Verteilung ihrer Anfälle über den Tag hin, einige weisen circadiane und/oder ultradiane Rhythmen des klinischen Anfallsgeschehens auf.

3. In der Diskussion wird auf die Bedeutung chronobiologischer Studien in der Epileptologie zur Erforschung grundlegender Mechanismen der Anfallsleiden eingegangen. Es erscheint möglich, daß bei BNS-Epilepsien ursächlich cerebrale Zentren geschädigt sind, die für die Entstehung circadianer und ultradianer Rhythmen Bedeutung haben (Hirnstamm und Zwischenhirn).

Zudem wird auf die Möglichkeit und Chance verwiesen, durch eine (tages-)zeitlich orientierte Therapie (Chronotherapie) die Nebenwirkungen der anticonvulsiven Medikamente bei gleichzeitiger Steigerung ihrer Wirksamkeit zu reduzieren. Auf entsprechende Beispiele anderer Substanzen wird verwiesen. Die vorliegende Arbeit versteht sich als ein Beginn und eine Anregung in dieser Richtung.

+ + + ÷ + + + +

VII. LITERATUR

1. Apfelbaum, M, Reinberg, A, Nillus, P, Hallberg, F, (1969) Rhythmes circadiens de l'alternance veille - sommeil pendant l'isolement souterrain de sept jeunes femmes. *Presse Méd.* 77 : 879 - 882
2. Arbogast, B, Arbogast, H, Hawel, W, Hellbrügge, T, Kleiser, B, Schiel, W, und Schmid, R (1983) Circadian and ultradian rhythms in EEG frequency counts in children (Abstr.), *Chronobiologia* X, 2: 108.
3. Arbogast, B (1984) Methoden für die chronobiologische Analyse von Langzeitelektroencephalogrammen und einige Anwendungsbeispiele in der Pädiatrie. Dissertation, München.
4. Arbogast, B, Hallek, M, Arbogast, H, Hellbrügge, T, und Schmid, R (1984) Circadian dysrhythmias in the EEG of children with clonazepam treatment. In: Reinberg, A, Smolensky, M, und Labrecque, G (Hrsg.), *Annual Review of Chronopharmacology* Vol. 1, Oxford: Pergamon Press, pp. 17-20.
5. Arbogast, B, Arbogast, H, Halberg, F, Hallek, M, und Hellbrügge, T (1984) The chronobiology of the EEG and methods for analysis in health and in convulsive disorders. *Chronobiologia*, XI: 396.
6. Aschoff, J (1978) Zirkadiane Rhythmen des Menschen. *Arzneimittel-Forschung - Drug Research* 28: 1850-57.
7. Aschoff, J, Fatranska, M, Darr, P, Stamm, D, Wissler, H, (1971) Human Circadian Rhythms in Continuous Darkness. Entrainment by Social Cue. *Science* 171 (3967): 213-16.
8. Aserinsky, E, Kleitman, N (1955) Two types of ocular motility occurring in sleep. *J. Appl. Physiol.* 8: 1-10.
9. Autret, A, Laffont, F, Billard, C, Lucas, B, und Degiovanni, E (1982) Interictal EEG activity during sleep and waking in patients with grand mal seizures. In: Serman, MB, et al. (Hrsg.), *Sleep and epilepsy*, New York: Academic Press, pp. 287-300.
10. Bamberger, P, und Matthes, A (1955) *Anfälle im Kindesalter*. Basel: Karger.
11. Barcal, R, Sova J, Krizanovska, M, Lévy, J, Matousek, J (1968) Genetic background of circadian rhythms. *Nature*, 220: 1128-31.
12. Batini, C, Criticos, A, Fressy, J, und Gastaut, HA (1962) A propos du sommeil nocturne chez les sujets présentant une épilepsie à E.E.G. bisynchrone. *Rev. Neurol. (Paris)* 106: 221-24.
13. Baumeister, AA, und Forehand, R (1973) Stereotyped acts. In: Ellis, NR (Hrsg.), *International review in mental retardation* Vol. 6, New York: Academic Press, pp. 55-96.

14. Beau, M (1836) Recherches statistiques pour servir à l'histoire de l'épilepsie et de l'hysterie. Arch. Gen. Med. 11:328-52.
15. Billard, C, Autret, A, Laffont, F, Lucas, B, und Degiovanni, E (1982) Electrical status epilepticus during sleep in children: a reappraisal from eight new cases. In: Sterman, MB, et al. (Hrsg.), Sleep and epilepsy, New York: Academic Press, pp. 481-94.
16. Billiard, M (1982) Epilepsies and the sleep-wake cycle. In: Sterman, MB, et al. (Hrsg.), Sleep and epilepsy, New York: Academic Press, pp. 269-86.
17. Bremer, F (1949) Considérations sur l'origine et la nature des ondes cérébrales. Electroencephalograph. Clin. Neurophysiol. 1: 177-93.
18. Bruguerolle, B, Valli, M, Bouyard, L, Jadot, G, und Bouyard, P (1981) Circadian effects on carbamazepine kinetics in rat. Eur. J. Drug Metabol. Pharmacokin. 6 (3): 189-93.
19. Bünning, E (1973) The physiological clock. New York: Springer.
20. Bünning, E (1935) Zur Kenntnis der erblichen Tagesperiodizität bei den Primärblättern von Phaseolus multiflorus. Jahrb. Wiss. Botan. 81:411-18.
21. Burr, W, Stefan, H, Kuhnen, C, Hoffmann, F, und Penin, H, (1983) Effect of valproic acid treatment on spike-wave-discharge patterns during sleep and wakefulness. Neuropsychobiology, 10 (1): 56-9.
22. Cadilhac, J, Passouant, P (1956) Influence des différentes phases du sommeil nocturne sur les décharges épileptiques chez l'homme. In: Aspects anatomo-fonctionnels de la physiologie du sommeil, Colloques internat. du CNRS, Paris, 127: 555-70.
23. Cadilhac, J, Vlahovitch, B, und Delange, M (1965) Consideration on the changes in epileptic discharges during the phase of eye movements (Abstr.). Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 18:96.
24. Cadilhac, J (1982) Complex partial seizures and REM sleep. In: Sterman, MB, et al. (Hrsg.), Sleep and epilepsy, New York: Academic Press, pp. 315-24.
25. Chemburkar, J (1976) The sleeping pattern and incidence of seizure discharges during whole night sleep in grand mal epileptics. Neurology India, Vol. XXIV, 3 (9): 141-47.
26. Christian, W (1960) Bioelektrische Charakteristik tagesperiodisch gebundener Verlaufsformen epileptischer Erkrankungen. Dtsch. Z. Nervenheilk. 181:413.
27. Christian, W (1961) Schlaf-Wach-Periodik bei Schlaf- und Aufwachepilepsien. Nervenarzt 32:266.
28. Cooper, ZK (1939) Mitotic rhythm in human epidermis. J. Invest. Derm. 2: 289.
29. Cohen, HB, und Dement, WC (1966) Sleep: suppression of rapid eye movement phase in the cat after electroconvulsive shock. Science 154: 396.

30. Daly, DD (1973) Circadian cycles and seizures. In: Brazier, MAB, (Hrsg.), *Epilepsy, its phenomena in man*, UCLA forum in medical sciences, 17, New York: Academic Press, pp. 216-33.
31. Davis FC (1981) Ontogeny of circadian rhythms. In: Aschoff, J (Hrsg.), *Handbook of behavioral neurobiology* Vol. 4: Biological rhythms, New York: Plenum Press, pp. 257-75.
32. Declerck, AC, Wauquier, A, Sijben-Kiggen, R, und Martens, W (1982) A normative study of sleep in different forms of epilepsy. In: Sterman, MB, et al. (Hrsg.), *Sleep and epilepsy*, New York: Academic Press, pp. 329-38.
33. Degen, R, und Degen, HE (1983) Das Schlaf-EEG bei Patienten mit myoklonisch-astatischen Anfällen (Lennox-Gastaut-Syndrom). *EEG EMG*, 14 (2): 106-12.
34. Delange, M, Castan, PH, und Cadilhac, J (1962) Etude du sommeil du nuit au cours d'épilepsies centrencéphaliques et temporales. *Rev. Neurol. (Paris)* 106: 106-13.
35. Dement, WC, und Kleitman, N (1957) Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility and dreaming. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 9: 673-90.
36. Dement, WC, Henry, P, Cohen, H, und Ferguson, J (1967) Studies on the effect of REM deprivation in humans and in animals. *Res. Publ. Ass. Res. Nerv. Ment. Dis.* 45: 456.
37. De Prins, J, und Malbecq, W (1982) Définitions de phases de rythmes biologiques. *Bulletin de GERB* (in Druck).
38. Dodrill, CB, und Wilkus, RJ (1976) Neuropsychological correlates of the electroencephalogram in epileptics: II. The waking posterior rhythm and its interaction with epileptiform activity. *Epilepsia* 17: 101-09.
39. Doose, H (1980) Zerebrale Anfälle im Kindesalter. Desitin-Werke Carl Klinke GmbH, Hamburg.
40. Dumermuth, G (1976) Elektroencephalographie im Kindesalter, Einführung und Atlas. Stuttgart: Thieme.
41. Dumermuth, G, Lange, B, Herdan, M, et al. (1983) Application de la quantification des rythmes beta à la thérapeutique de l'épilepsie. *Rev. E.E.G. Neurophysiol. Clin.* 13 (2): 115-21.
42. Editions Ciba-Geigy S.A. (1978) *Tables Scientifiques*, Basel (7. Aufl.).
43. Editorial (1978) Circadian dysrhythmia. *Lancet* 1: 195.
44. Ellingson, RJ, und Peters, JF (1980) Development of EEG and daytime sleep patterns in low risk premature infants during the first year of live: longitudinal observations. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 50: 165-71.

45. Engel, R. et al. (1952) The diurnal rhythm in EEG discharge and in circulating eosinophils in certain types of epilepsy. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 4: 115-6.
46. Epstein, AW, und Hill, W (1966) ictal phenomena during REM sleep of a temporal lobe epileptic. *Arch. Neurol.* 15: 367-75.
47. Féré, MC (1888) De la fréquence des accès d'épilepsie suivant les heures. *Compt. rend. Soc. de biol.* 40: 740.
48. Frank, G (1970) Epileptiform discharges in the various stages of sleep. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 28: 95.
49. Frost, JD jun., Hrachovy, RA, Kellaway, P, und Zion, T (1978) Quantitative analysis and characterization of infantile spasms. *Epilepsia* 19: 273-82.
50. Fukuyama, Y, Shionaga, A, und Idaia, Y (1979) Polygraphic study during whole night sleep in infantile spasms. *Eur. Neurol.* 18 (5): 302-11.
51. Fuller, CA, Lydic, R, Sulzman FM, Albers, HE, Tepper, B, und Moore-Ede, MC (1981) Circadian rhythm of body temperature persists after suprachiasmatic lesions in the squirrel monkey. *Amer. J. Physiol.* 241: 385-391.
52. Gastaut, H, et al. (1965) An electroencephalographic study of nocturnal sleep in epileptic patients. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 18: 96.
53. Gowers, WR (1901) *Epilepsy and other convulsive disorders.* Philadelphia: Blakiston (2nd Ed.).
54. Grasset, A (1968) *L'enfant épileptique.* Paris: Presses Universitaires de France.
55. Griffiths, GM, und Fox, IT (1938) Rhythm in epilepsy. *Lancet* 235: 409.
56. Halász, P (1981) Generalized epilepsy with spike-wave paroxysms as an epileptic disorder of the function of sleep promotion. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* 57 (1): 51-86.
57. Halász, P (1982) Generalized epilepsy with spike-wave pattern (GESW) and intermediate states of sleep. In: Sterman, MB, et al. (Hrsg.), *Sleep and epilepsy*, New York: Academic Press, pp. 219-38.
58. Halberg, F, et al. (1952) Diurnal variations in amount of electroencephalographic paroxysmal discharge and diurnal eosinophil rhythm of epileptics on days with clinical seizures. *Fed. Proc.* 11: 62.
59. Halberg, F, et al. (1955a) 24-hour periodicity and audiogenic convulsions in I mice of various ages. *Proc. Soc. Exp. Biol.* 88: 169-73.

60. Halberg, F, et al. (1955b) Twenty-four-hour periodic susceptibility to audiogenic convulsions in several stocks of mice. *Fed. Proc.* 14: 67-68.
61. Halberg, F, und Howard, RB (1958) 24-hour periodicity and experimental medicine. Example and interpretations. *Postgrad. Med.* 24: 349-58.
62. Halberg, F (1960) Temporal coordination of physiologic functions. In: *Biological Clocks*. Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. 25: 11.
63. Halberg, F, und Reinberg, A (1967) Rythmes circadiens et rythmes de basses fréquences en physiologie humaine. *J. Physiol. (Paris)* 59: 117-200.
64. Halberg, F (1969) Chronobiology. *Ann. Rev. Physiol.* 31: 675-725.
65. Halberg, F, Johnson, EA, Nelson, W, Runge, W, und Sothorn, R (1972) Autorhythmometry-procedures for physiologic self-measurement and their analysis. *Physiology Teacher* 1: 1.
66. Halberg, F, Carandente, F, Cornélissen, G, und Katinas, G (1977) Glossary of chronobiology. *Chronobiologia* 4 (Suppl. 1).
67. Halberg, F (1978) The chronobiology of convulsive disorders with notes on drugs affecting the CNS. *Totus Homo*, X (8): 20-30.
68. Halberg, F (1980) Chronobiology: methodological problems. *Acta med. roman.* 18: 399.
69. Hallek, M, Reinberg, A, Schmid, R, Lévi, F, und Hellbrügge, T (1983a) Circadian and ultradian rhythms in behavior and seizures in children with petit mal epilepsy. *Chronobiologia* X, 2: 131.
70. Hallek, M, Schmid, R, Reinberg, A, Hellbrügge, T (1983b) Circadian and ultradian rhythms in behavior and seizures of children with petit mal epilepsy. Abstract und Vortrag auf dem Jahreskongreß der European Society for Pediatric Research 1983. Im Druck.
71. Hallek, M, Arbogast, B, Hellbrügge, T, Schmid, R, Arbogast, H, und Kleiser, B (1984) Circadian dysrhythmia in the behavior of epileptic children with clonazepam and/or phenobarbital treatment, In: Reinberg, A, Smolensky, M, und Labrecque, G (Hrsg.), *Annual Review of Chronopharmacology*, Vol. 1, Oxford: Pergamon Press, pp. 37-40.
72. Hallek, M, Reinberg, A, und Hellbrügge, T (1985) Biologische Rhythmen des Kindesalters. *Sozialpädiatrie* (im Druck).
73. Harner, RN, und Halberg, F (1958) Electrocuticographic differences in D8 mice at times of daily high and low susceptibility to audiogenic convulsions. *Physiologist* 1: 34-35.
74. Hellbrügge, T (1959) Schlafen und Wachen in der kindlichen Entwicklung: Untersuchungen über die zeitlichen und tageszeitlichen Verschiebungen des Schlafes. Stuttgart: Enke-Verlag.

75. Hellbrügge, T, Ehrengut-Lange, J, Rutenfranz, J, und Stehr, K (1964) Circadian periodicity of physiological functions in different stages of infancy and childhood. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 177: 361-73.
76. Hellbrügge, T (1967) Chronophysiologie des Kindes. *Verhandl. Dtsch. Ges. Inn.*: 895-921.
77. Hellbrügge, T (1968) in: Ajuriaguerra, J (Hrsg.), *Cycles biologiques et psychiatrie*, Paris: Masson.
78. Hellbrügge, T (1974) The development of circadian and ultradian rhythms of premature and full-term infants. In: Scheving, LE, et al., *Chronobiology*, Tokyo: Igaku Shoin, pp. 339-41.
79. Hellbrügge, T (1979) Circadiane Rhythmen der Nahrungsaufnahme beim jungen Säugling. *Sozialpädiatrie* 1 (2): 91-98.
80. Hobson, AJ (1974) The cellular basis of sleep cycle control. In: Weitzman, ED, *Advances in sleep research*, Vol. I, New York: Spectrum, pp. 217-50.
81. Hopkins, H (1933) The time of appearance of epileptic seizures in relation to age, duration and type of the syndrome. *J. Nerv. and Ment. Dis.* 77: 153.
82. Horita, H, Hoashi, E, Okuyama Y, Kumagai, K, und Endo, S (1979) Overnight polygraphic studies of infantile spasms - influence of hormone therapy on sleep states, pulse, respiration and seizure activities. *Folia Psychiatr. Neurol. Jpn.* 33 (3): 268-77.
83. Hrachovy, RA, Frost, JD, und Kellaway, P (1981) Sleep characteristics in infantile spasms. *Neurology (NY)* 31 (6): 688-93.
84. Hrazdira, CL (1983) Die Rolle des Hirnstammes bei der Beeinflussung der epileptischen Aktivität durch den Schlafzustand. In: Neumärker, KJ, (Hrsg.), *Hirnstammläsionen*, Stuttgart: Enke-Verlag, pp. 88-97.
85. Iivanainen, M, und Savolainen, H (1983) Side effects of phenobarbital and phenytoin during long-term treatment of epilepsy. *Acta Neurol. Scand.* 68/Suppl. 97: 49-67.
86. Janz, D (1969) *Die Epilepsien. Spezielle Therapie und Pathologie*. Stuttgart: Thieme-Verlag.
87. Janz, D (1974) Epilepsy and the sleep waking cycle. In: Vinken, PJ, und Bruyn, GW (Hrsg.), *Handbook of clinical neurology* Vol. 15, *The epilepsies*, Amsterdam: Elsevier, pp. 457-90.
88. Janz, D (1977) *Epileptology*. Stuttgart: Thieme-Verlag.
89. Jeavons, PM, und Bower, BD (1974) Infantile spasms. In: Vinken, PJ, und Bruyn, GW (Hrsg.), *Handbook of clinical neurology* Vol. 15, *The epilepsies*, New York- Amsterdam: Elsevier, pp. 219-34.

90. Johnson, LC (1982) Effects of anticonvulsant medication on sleep patterns. In: Sterman, MB, et al. (Hrsg.), *Sleep and epilepsy*, New York: Academic Press, pp. 381-96.
91. Jouvett, M (1972) The role of monoamines and acetylcholine-containing neurons in the regulation of the sleep-waking cycle. *Ergebn. d. Physiol.* 64: 166-307.
92. Jovanović, UJ (1967a) Das Schlafverhalten der Epileptiker. I. Schlafdauer, Schlaftiefe und Besonderheiten der Schlafperiodik. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* 190: 159.
93. Jovanović, UJ (1967b) Das Schlafverhalten der Epileptiker. II. Elemente des EEG, Vegetativum und Motorik. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* 191: 257.
94. Jovanović, UJ (1968) Das Schlafverhalten der Epileptiker. III. Epileptische Anfälle und Äquivalente. *Dtsch. Med. J.* 19: 76-84.
95. Kellaway, P, Frost, JD jr., Crawley, JW (1980) Time modulation of spike-and-wave-activity in generalized epilepsy. *Ann. Neurol.* 8 (5): 491-500.
96. Kellermann, K (1978) Therapie der Epilepsie im Kindesalter. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 103 (12): 492-94.
97. Keränen, T, und Sivenius, J (1983) Side effects of carbamazepine, valproate and clonazepam during long-term treatment of epilepsy. *Acta Neurol. Scand.* 68/Suppl. 97: 69-80.
100. Kleitman, N (1949) Biological rhythms and cycles. *Physiol. Rev.* 29: 1-30.
101. Kleitman, N, und Engelmann, TG (1953) Sleep characteristics of infants. *J. Appl. Physiol.* 6: 269-82.
102. Kleitman, N (1969) Basis rest-activity cycle in relation to sleep and wakefulness. In: Kales, A (Hrsg.), *Sleep: physiology and pathology*. Philadelphia: Lippincott.
103. Krieger, DT (Hrsg.), (1979) *Endocrine Rhythms*. New York: Raven Press.
104. Kripke, DF (1975) Ultradian rhythms in sleep and wakefulness. In: *Advances in sleep research* (Hrsg.: Weitzman, ED) Vol. 1, New York: Spectrum, pp. 305-25.
105. Kripke, DF (1982) Ultradian rhythms in behavior and physiology. In: Brown, FM, und Graeber, RC (Hrsg.), *Rhythmic aspects of behavior*, Hillsdale NJ: Lawrence Erlbaum Publishers, pp. 313-43.
106. Kruse, R (1968) *Das myoklonisch-astatische Petit mal*. Berlin: Springer-Verlag.
107. Kutt, H, und Louis, S (1972) Untoward effects of anticonvulsants. *N. Engl. J. Med.* 286: 1316.
108. Lacy, JR, und Penry, JK (1976) *Infantile Spasms*. New York: Raven-Press.

109. Langdon-Down, M, und Brain, WR (1929) Time of day in relation of convulsions in epilepsy. *Lancet* 1: 1029.
110. Lange, HJ, et al. (1980) Biomathematik für Mediziner - Merkblätter des Instituts für Medizinische Statistik und Epidemiologie der TU München, München.
111. Lennox, WG (1927) Studies of metabolism in epilepsy, II. The sugar content of the blood. *Arch. Neurol. Psychiatr.* 18: 383. III. The blood sugar curve. *Arch. Neurol. Psychiatr.* 18: 395.
112. Lévi, F (1981) Chronobiologie - le temps permet un nouvel abord de la maladie. *Tribune médicale, Dossier* 64.
113. Le Winn, WB (1980) Physiological factors in childhood epilepsy. *Epilepsia* 21 (4): 425-32.
114. Loomis, AL, Harvey, EN, und Hobart, GA (1937) Cerebral states during sleep, as studied by human brain potentials. *J. Exp. Psychol.* 21: 127-44.
115. Magnussen, G (1936) 518 cases of epilepsy with fits in relation to sleep. *Acta psychiatr. et neurol.* 11: 289.
116. Masland, RL (1974) The classification of the epilepsies. A historical review. In: Vinken, PJ, und Bruyn, GW (Hrsg.), *Handbook of clinical neurology Vol. 15, The epilepsies*, Amsterdam: Elsevier, pp. 1-29.
117. Matthes, A (1977) Epilepsie. Diagnostik und Therapie für Klinik und Praxis. Stuttgart: Thieme-Verlag (3. Aufl.).
118. von Mayersbach, H (1978) Die Zeitstruktur des Organismus. *Arzneimittel-Forschung - Drug Research* 28: 1824-35.
119. Meier-Ewert, K (1978) Schlaf und Epilepsie. *Nervenarzt* 49 (6): 324-31.
120. Meier-Koll, A (1979) Nachweise endogener Rhythmen im Verhalten des Kindes - polygraphische Studien, Verhaltensbeobachtungen und mathematische Analysen. Habilitationsschrift, München
121. Moore, R, (1980) Suprachiasmatic nucleus, secondary synchronizing stimuli and the central neural control of circadian rhythms. *Brain Research* 183: 13-28.
122. Morgane, PJ, und Stern, WC (1974) Chemical anatomy of brain circuits in relation to sleep and wakefulness. In: Weitzman, ED (Hrsg.) *Advances in sleep research, Vol. I*, New York: Spectrum, pp. 1-131.
123. Morimatsu, Y, Murofushi, K, Handa, T, Shinohara, T, und Shiraki, H (1972) Pathological studies of severe physically and mentally handicapped - with special reference to four cases of infantile spasms. *Adv. Neurol. Sci. (Tokyo)* 16: 465-70.
124. Montplaisir, J, Laverdière, M, und Saint-Hilaire, JM (1982) Sleep and focal epilepsy: contribution of depth recording. In: Serman, MB, et al (Hrsg.), *Sleep and epilepsy*, New York: Academic Press, pp. 301-14.

125. Montplaisir, J, Laverdière, M, Walsh, J, Saint-Hilaire, JM, und Bouvier, G (1980) Epilepsie et sommeil. *L' Union médicale du Canada* 109 (7): 1004-8.
126. Mumenthaler, M (1979) *Neurologie*. Stuttgart: Thieme-Verlag.
127. Neundörfer, B (1975) *EEG-Fibel*. Stuttgart: Fischer-Verlag.
128. Niedermeyer, E (1965) Sleep electroencephalograms in petit mal. *Arch. Neurol.* 12: 625-30.
129. Niedermeyer, E (1982) Petit mal, primary generalized epilepsy and sleep. In: Serman, MB, et al. (Hrsg.), *Sleep and epilepsy*, New York: Academic Press, pp. 191-208.
130. Okuma, F, Kuba, K, Matsushita, F, et al. (1968) Study on 14 and 6 per second positive spikes during nocturnal sleep. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 25: 140-49.
131. Okuma, T, Umezawa, Y, Kashiwagi, T, und Kawahara, R (1971) The incidence of seizure discharges during nocturnal sleep in epileptics. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 31: 186.
132. Özdirim, E, Renda, Y, und Epir, S (1978) Effects of phenobarbital and phenytoin on the behavior of epileptic children. In: Meinardi, H, Rowan, AJ, (Hrsg.), *Advances in Epileptology*, Amsterdam: Swets & Zeitlinger, pp. 121-23.
133. Parmelee, AH (1961) A study of one infant from birth to eight months of age. *Acta Paediatr. (Uppsala)* 50: 160.
134. Passouant, P (1982) Historical views on sleep and epilepsy. In: Serman, MB, et al. (Hrsg.), *Sleep and epilepsy*, New York: Academic Press, pp. 1-6.
135. Patry, FL (1931) The relation of time of day sleep and other factors to the incidence of epileptic seizures. *Am. J. Psychiatr.* 10: 789.
136. Patry, G (1971) Subclinical "electrical status epilepticus" induced by sleep in children. *Arch. Neurol.* 24: 242-52.
137. Penry, JK, Porter, RJ, Dreifuss, FE (1971a) Quantitation of paroxysmal abnormal discharge in the EEGs of patients with absence (petit mal) seizures for evaluation of antiepileptic drugs (Abstr.). *Epilepsia* 12: 277-78.
138. Penry, JK, Porter, RJ, Dreifuss, FE (1971b) Patterns of paroxysmal abnormal discharges in twelve-hour telemetered EEGs of untreated children with absence (petit mal) seizures (Abstr.). *Neurology (Minn.)* 21: 392.
139. Peraino, C, Ehret, CF, et al. (1980) Phenobarbital effects on weight gain and circadian cycling of food intake and body temperature. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 165 (3): 473-9.
140. Pohl, P (1976) Spontaneous fluctuations in rate of body rocking. A methodological note. *J. Ment. Deficiency Res.* 20: 61-5.

141. Poirel, C (1974) Circadian rhythms and periodicity analyses of basis emotional responses in the mouse. *Chronobiologia* 1: 259-69.
142. Poirel, C (1982) Circadian rhythms in behavior and experimental psychopathology. In: Brown, FM, und Graeber, RC (Hrsg.), *Rhythmic aspects of behavior*, Hillsdale NJ: Lawrence Erlbaum Publishers, pp. 363-98.
143. Poirel, C (1984) Circadian rhythms and temporal structure of the susceptibility to tonic-clonic seizures in the mouse. *Brain Res.* 301 (2): 384-88.
144. Pompeiano, O (1969) Sleep mechanisms. In: Jasper, HH, Ward, AA, und Pope, A (Hrsg.), *Basis mechanisms of the epilepsies*. Boston: Brown & Co., pp. 453-73.
145. Rechtschaffen, A, und Kales, A (1968) *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects*. NIH Publication No 204, Bethesda, 1968.
146. Reinberg, A (1970) Eclaircissement et cycle menstruel de la femme. In: *La photorégulation chez les oiseaux et les mammifères*. Coll. internat. du CNRS, CNRS Edit. Paris, pp. 529-46.
147. Reinberg, A, Halberg, F, Falliers, C (1974) Circadian timing of methylprednisolone effects in asthmatic boys. *Chronobiologia* 1: 333-47.
148. Reinberg, A, und Ghata, J (1978) *Les rythmes biologiques*. Paris: Presses Universitaires de France.
149. Reinberg, A (1978b) *Chronopharmacology*. Oxford: Pergamon Press.
150. Reinberg, A (1981a) Biological rhythms, sleep and drugs. In: Wheatley, D (Hrsg.), *Psychopharmacology of sleep*, New York: Raven Press, pp. 73-93.
151. Reinberg, A (1981b) Qu'est-ce que la chronobiologie? *Le Quotidien du Médecin*, Suppl au n° 2546: 12-16.
152. Reinberg, A, und Smolensky, MH (1982) Circadian changes of drug disposition in man. *Clinical Pharmacokinetics* 7: 401-20.
153. Reinberg, A, Gervais, P, Chaussade, M, Fraboulet, G, und Duburque, B (1983a) Circadian changes in effectiveness of corticosteroids in light patients with allergic asthma. *J. Allerg. Clin. Immunol.* 71: 425-33.
154. Reinberg, A, und Smolensky, MH (1983b) *Biological rhythms and medicine. Cellular, metabolic, physiopathologic and pharmacologic aspects*. New York: Springer.
155. Reinberg, A, Hallek, M, und Hellbrügge, T (1985) Rythmes biologiques de l'enfant. In: Manciaux, A, Lebovici, S (Hrsg.), *Pédiatrie Psycho-sociale*, Paris: Flammarion, ca. 35 S. (im Druck).

156. Reinberg, A, Toutiou, Y, Restoin, A, Migraine, C, Lévi, F, Montagner, H, (1985), The genetic background of circadian and ultradian rhythm patterns of 17-hydroxy-corticosteroids: a cross-twin study. *J. Endocrinol*, 105: 247-253.
157. Riikonen, R (1984) Infantile spasms: Modern practical aspects. *Acta Paediat. Scand*, 73 (1): 1-12.
158. Rosén, I, Blennow, G, Risberg, AM, Ingvar, DH (1982) Quantitative evaluation of nocturnal sleep in epileptic children. In: Serman, MB, et al. (Hrsg.), *Sleep and epilepsy*. New York: Academic Press, pp. 397-410.
159. Ross, JJ, Laverne, CJ, Richard, DW (1966) Spike and wave discharges during stages of sleep. *Arch. Neurol*, 14: 399-407.
160. Rowan, AJ, Binnie, CD, de Beer-Pawlikowski, NKB, Goedhart, DM, et al. (1978) 24-hour EEG-studies with very frequent serum antiepileptic drug concentration determinations. In: Meinardi, H, Rowan, AJ (Hrsg.), *Advances in Epileptology*, Amsterdam: Swets & Zeitlinger, pp. 255-60.
161. Rowan, AJ, Binnie, CD, de Beer-Pawlikowski NKB (1979) Sodium valproate: serial monitoring of EEG and serum levels. *Neurology* 29: 1450-59.
162. Sato, S, Dreifuss, FE, und Penry JK (1973) The effect of sleep on spike-wave discharges in absence seizures. *Neurology* 23: 1335-45.
163. Scheving, E, Vedral, D, und Pauly, E (1968) A circadian susceptibility rhythm in rats to pentobarbital sodium. *Anat. Rec.* 160: 741-49.
164. Scheving, LE, von Mayersbach, H, und Pauly JE (1974) An overview of chronopharmacology. *Eur. J. Toxicol.* 7: 208-227.
165. Schiel, W, Späth, L, Weidner, G (1985) Nonkonvulsive statusartige Entladungen während des Schlafes bei Kindern - eine Störung im System der Schlafregulation. *Sozialpädiatrie* 7 (1): 26-31.
166. Schmidt, RF (1977) Integrative Funktionen des Zentralnervensystems. In: Schmidt, RF und Thews, G (Hrsg.), *Physiologie des Menschen*, Berlin: Springer-Verlag, pp. 146-75.
167. Schwartz, BA, Guilbaud, G, und Fishgold, H (1964) Single and multiple spikes in the night sleep of epileptics. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 16: 56-7.
168. Shouse, MN, Serman, MB (1982) Sleep pathology in experimental epilepsy: amygdala kindling. In: Serman, MB, et al. (Hrsg.), *Sleep and epilepsy*, New York: Academic Press, pp. 151-64.
169. Simon, C (1983) Krankheiten des Nervensystems. In: Simon, C (Hrsg.), *Klinische Pädiatrie*, Stuttgart, Schattauer-Verlag, pp. 353-415.
170. Simpson, HW, Lobban, MC, Halberg, F, (1970), Near 24-hour rhythms in subjects living on a 21-hour routine in the artic. *Artic Anthropology* 7: 144-64.

171. Sinz, R (1978) Zeitstrukturen und organismische Regulation. Berlin (Ost).
172. Smolensky, MH (1983) Aspects of human chronopathology. In: Reinberg, A, und Smolensky, MH (Hrsg.), Biological rhythms and medicine, New York: Springer-Verlag, pp. 131-209.
173. Sorosky, AD, Ornitz, EM Brown, MB, und Ritvo, ER (1968) Systematic observation of autistic behavior. Arch. gen. Psychiatr. 18: 439-49.
174. Sterman, MB (1981) Power spectral analysis of EEG characteristics during sleep in epileptics. Epilepsia 22 (1): 95-106.
175. Sterman, MB, Shouse, M, und Passouant, P (1982) Sleep and Epilepsy, New York: Academic Press.
176. Stevens, JR, Kodma, H, et al. (1971) Ultradian characteristics of spontaneous seizure discharges recorded by radio telemetry in man. Electroencephal. Clin. Neurophysiol. 31: 318-25.
177. Suda, M, Hayaishi, O, Nakagawa, H (Hrsg.), (1979) Biological rhythms and their Central Mechanism. Amsterdam: Elsevier/North Holland.
178. Sutherland, JM, et al. (1974) The epilepsies: modern diagnosis and treatment, Edinburgh: Livingston.
179. Szafarczyk, A, Ixart, G, Alonso, G, Mlaval, F, Nouguiet-Soule, J, und Assenmacher, I (1981). Effects of raphé lesions on circadian ACTH, corticosterone and motor activity rhythms in free-running blinded rats. Neuroscience Letters 23: 87-92.
180. Tomka, I (1984) Die funktionelle Beziehung zwischen Petit mal-Epilepsie und Schlaf. EEG EMG 14 (3): 154-9.
181. Touchon, J (1982) Effect of awakening on epileptic activity in primary generalized myoclonic epilepsy. In: Sterman, MB et al. (Hrsg.), Sleep and Epilepsy, New York: Academic Press, pp. 239-48.
182. Ullner, RE (1974) On the development of ultradian rhythms: the rapid eye movement activity in premature children. In: Scheving, LE, et al. (Hrsg.), Chronobiology, Stuttgart: Thieme-Verlag, pp. 478-81.
183. Velasco, F, und Velasco, M (1982) Brain stem regulation of cortical and motor excitability: effects on experimental seizures. In: Sterman, MB, et al. (Hrsg.), Sleep and Epilepsy, New York: Academic Press, pp. 63-72.
184. Vesper, J, Vogel, S, und Synowitz, HJ (1983) Meso-diencephale Schlafstörungen bei Kindern. In: Neumärker, KJ (Hrsg.), Hirnstammläsionen, Stuttgart: Enke-Verlag, pp. 98-108.

185. Webb, WB (1971) Sleep behavior as a biorhythm. In: Colquhoun, WP (Hrsg.), Biological rhythms and human performance, New York, pp. 149-177.
186. Webb, WB (1974) The rhythms of sleep and waking. In: Scheving, LE, et al. (Hrsg.), Chronobiology, Stuttgart: Thieme-Verlag, pp. 482-86.
187. Wein, AM, Jachno, NN, und Andrejew, WL (1983) Die Pathologie des Hirnstammes und der Schlaf. In: Neumärker, KJ (Hrsg.), Hirnstammläsionen. Stuttgart: Enke-Verlag, pp. 80-7.
188. Wever, RA (1982) Behavioral aspects of circadian rhythmicity. In: Brown, FM, und Graeber, RC (Hrsg.), Rhythmic aspects of behavior, Hillsdale NJ: Lawrence Erlbaum Publishers, pp. 105-71.
189. White, P, Dyken, M, Grant, P, und Jackson, L (1962) Electroencephalographic abnormalities during sleep as related to the temporal distribution of the seizures, *Epilepsia* 3: 167-74.
190. Wolf, SM, und Forsythe, A (1978) Behavior disturbance, phenobarbital and febrile convulsions. In: Meinardi, H, und Rowan, AJ (Hrsg.), Advances in Epileptology, Amsterdam: Swets & Zeitlinger, pp. 124-27.

VIII. ANHANG

Im Anhang werden die einzelnen Patienten detailliert vorgestellt. Der Knappheit wegen wird dabei stichpunktartig vorgegangen. Zum Vergleich seien zuvor noch die Normwerte der Plasmaspiegel einiger Anticonvulsiva angegeben:

- Valproat	40 - 100 µg/ml,
- Phenobarbital	10 - 30 µg/ml,
- Primidon	3 - 10 µg/ml,
- Clonazepam	5 - 50 ng/ml.

Patient Nr. 1, D. F.

Diagnosen:

1. BNS-Anfallsleiden (mit 22,5 Monaten Spontanremission der Anfälle und der Hypsarrhythmie),
2. psychomotorische Entwicklungsstörung vermutlich intrauteriner Genese,
3. multiple kleinere somatische Mißbildungen (nicht-klassifizierbares Dysmorphie-Syndrom),
4. Adenoide, Zustand nach Adenotomie und Parazentese mit 17 Monaten,
5. topisches Ekzem,
6. Phimose, Zustand nach Zirkumzision mit 21 Monaten.

Kurzanamnese und hauptsächliche Befunde:

Zweites Kind einer 31jährigen II-Para, Bruder gesund, in der Familienanamnese eine Tante mit unklarem Anfallsleiden bekannt. Schwangerschaft und Geburt: Cerclage in Mens V/VI wegen angeblichem "Riß im Muttermund", Geburt nach Einleitung 6 Tage nach dem errechneten Termin (ET), Geburtsverlauf ohne Komplikationen aus Kopflege, Preßwehen 15 Min.

Neugeborenes unauffällig, Gewicht 2700 g, Länge 49 cm, Kopfumfang (KU) 34 cm, Apgar 10, 10, 10.

Mit 4 Wochen erstmals "Zucken wie nach Erschrecken" von der Mutter bemerkt, das in seiner Häufigkeit zunimmt (bis sechsmal pro Stunde). In 7. Lebenswoche Diagnose eines BNS-Anfallsleidens und Therapiebeginn mit Clonazepam, wodurch keine dauerhafte Besserung zu erzielen ist. Erster Blickkontakt mit 11 Monaten.

Mit 12 Monaten: 73 cm groß, 7600 g schwer, KU 42 cm, große Fontanelle 2x2 cm, Strabismus convergens, alle Incisivi durchgebrochen, deutliche Phimose, Syndaktylie zwischen D2 und D3 an beiden Füßen, abnorme Lagereaktionen mit bizarren Antworten der Extremitäten, posturales Alter 6-7 Monate, Hand- und Greifreflexe beidseits schwach auslösbar. Kardiologisch und labormedizinisch alle Parameter im Normbereich. Äußerst unruhiges, erethisches Kind.

EEG und Anfallsgeschehen:

Mit 12 Monaten während des Schlafes kontinuierliche synchronisierte Hypsarrhythmie. Im Wach-EEG multifokale hypersynchrone Aktivität über allen Hirnabschnitten (v. a. links). Klinisch imponieren die Anfälle als typische Blitz- und Nickkrämpfe, begleitet von fakultativ auftretenden zyanotischen Perioden und anschließenden Juchz-Lauten bzw. Lachern.

Therapie und Verlauf:

Keine dauerhafte Beherrschung des Anfallsgeschehens unter anfänglich alleiniger Therapie mit Clonazepam (bis zu 1,6 mg/d), daher zusätzlich Versuch mit Barbexaclo-num (Maliasin), welches ein Ekzem auslöst, das sich zudem superinfiziert; daher wird Barbexaclo-num abgesetzt. Mit 22 Monaten erstmals Auftreten von längeren Schlafperioden ohne Hypsarrhythmie, wobei ungeklärt bleibt, ob dies ein Effekt des zu diesem Zeitpunkt verordneten Phenobarbital ist. In diesem Alter werden die beiden 24-Stunden-Untersuchungen durchgeführt:

1. Untersuchungstag: Alter 22 Monate.

EEG im anfallsfreien Intervall.

Gewicht 9100 g, Länge 79 cm, KU 45 cm.

Therapie: Clonazepam 3x0,5 mg;

Phenobarbital 0-0-15 mg (wurde seit dem Vortag eingeschlichen);

D-Fluoretten 500 mg zur Prophylaxe.

2. Untersuchungstag: Alter 23 Monate.

EEG im anfallsfreien Intervall.

Gewicht 8900 g, Länge 79 cm, KU 46 cm.

Therapie: Clonazepam 0,4-0,4-0,5 mg;

D-Fluorette 500 mg.

Plasmaspiegel von Clonazepam am Untersuchungstag, 10.00 Uhr: 41 ng/ml.

Der Patient wird im Alter von 2 Jahren unter anticonvulsiver Therapie aus der Klinik entlassen. Er ist anfallsfrei und wird auswärtig mit einer Entwicklungstherapie nach Vojta weiterbehandelt.

Patient Nr. 2, M. L.

Diagnosen:

1. BNS-Anfallsleiden,
2. Zustand nach Zwillingsfrühgeburt in der 32. Schwangerschaftswoche (SSW),
3. Zustand nach Asphyxie,
4. spastische Diparese im Tetrasyndrom,
5. mentale Entwicklungsstörung,
6. sekundäre Eßstörung bei durch die Cerebralparese bedingter gestörter Mund-motorik.

Kurzanamnese und hauptsächliche Befunde:

Viertes Kind einer 23jährigen Mutter: Zwillingsbruder ist wie die älteren Geschwister gesund. Schwangerschaft: Mens 1 leichte, nicht therapiebedürftige Blutungen. Wegen frühzeitiger Wehen stationäre Behandlung und erfolgloser Versuch der Tokolyse. Geburtsgewicht 1750 g, Apgar-Scores 5,6,4.

In den ersten drei Lebenswochen stationäre Behandlung wegen Frühmangelgeburt, Atemnotsyndrom, Sepsis, Frühgeborenenanämie. Im 5. Lebensmonat erneut stationärer Krankenhausaufenthalt wegen Bronchitis und Dyspepsie. Erstes reaktives Lächeln mit 5 Monaten, Handwurzel-Stütz mit 4 Monaten, Hand-Mund-Koordination mit 6 Monaten. Erstmals Beobachtung von Krampfanfällen mit 5 Monaten in Form von kaudalwärts gerichteten Bulbuszuckungen, ein Monat später Auftreten von leichtem Zucken der Arme, oft in Serien.

Mit 8 Monaten: Guter Allgemeinzustand (AZ) und Ernährungszustand (EZ), Länge 66 cm, Gewicht 6160 g, KU 43 cm, schmale Kopfkongfiguration. Internistischer Status ohne Besonderheiten. Neurostatus: Alle Lagereaktionen abnorm mit steifer Streckung der Extremitäten: Posturales Entwicklungsalter maximal 3 Monate. Handgreifreflex rechts verzögert, links anhaltende Flexion, Fußgreifreflex beidseits verzögert, Handwurzel- und Fersenreflexe positiv (+), suprapubischer und gekreuzter Streckreflex beidseits +, Galantreflex beidseits auslösbar, Babinski stark +, Saugreflex leicht +, keinerlei Fixation auf optische Reize, kein Greifen. In Bauchlage pathologischer Handwurzel-Stütz mit opisthotoner Schwäche. Massive Anfälle während der Untersuchung.

Alle Laborwerte, insbesondere Aminosäurescreening im Normbereich, EKG normal. Im Echoenzephalogramm hochgradige Seitenventrikelerweiterung. Akustisch evozierte Potentiale (= electric response audiometry = ERA) und visuell evozierte Cortex-Potentiale (= VECP) regelrecht. Augenärztliche Untersuchung normal. Röntgenaufnahmen des Schädels und Beckens normal.

EEG und Anfallsgeschen:

Mit 8 Monaten mit zunehmender Müdigkeit vermehrt auftretende, generalisierte und kontinuierliche Hypsarrhythmie, in Wachstadien hypersynchrone Aktivität vor allem über den hinteren und seitlichen Hirnabschnitten. Schlafstadien im EEG nicht eindeutig abgrenzbar, da das Schlaf-EEG von einer kontinuierlichen, oft über den hinteren Hirnabschnitten dominierenden Hypsarrhythmie überlagert ist. Klinisch imponieren die Anfälle als typische BNS-Anfälle in Form von propulsiven Myoklonien der Arme und tonischem Hochheben der Beine und Arme.

Therapie und Verlauf:

Zunächst bis zum 9. Lebensmonat Therapie mit Clonazepam (3x0,5 mg/d), darunter keine Besserung, weshalb zusätzlich noch Phenobarbital (3x15 mg) gegeben wurde. Etwa mit dem Beginn der Phenobarbital-Medikation sistieren auch die Anfälle und die Hypsarrhythmie, jedoch findet man nun eine multifokale hypersynchrone Aktivität parieto-occipital beidseits unabhängig voneinander (mit Prädominanz links). Die BNS-Anfälle traten bis zum 9. Lebensmonat gehäuft, danach nur noch vereinzelt auf, um mit 13. Monat ganz zu verschwinden. Eine eindeutige epileptogene Zuordnung der Bulbusbewegungen konnte trotz intensiver und wiederholter 24-Stunden-EEG-Beobachtung nicht vorgenommen werden.

Die sonstige Therapie bestand in der Entwicklungsphysiotherapie nach Vojta, in einer sowohl verhaltenstherapeutischen wie physiotherapeutischen Beeinflussung des gestörten Eßverhaltens und der Mundmotorik und in einer Entwicklungstherapie (mittels gezielter Darbietung von Umweltreizen). Insgesamt zeigte M. dabei gute Fortschritte. Bei M. L. wurden drei Untersuchungen durchgeführt:

1. Untersuchungstag: Alter 8 Monate.

EEG wie oben beschrieben: Typische generalisierte Hysarrhythmie.

Gewicht 6160 g, Länge 66 cm, KU 43 cm.

Therapie: Clonazepam 0,2-0,2-0,2 mg;

D-Fluoretten 500 mg.

Plasmaspiegel nicht vorhanden.

2. Untersuchungstag: Alter 10 Monate.

EEG mit deutlicher Besserung, nur noch selten hypersynchrone Aktivität, weiterhin multifokale hypersynchrone Aktivität parieto-occipital links.

Gewicht 6570 g, Länge 67,5 cm, KU 43,5 cm.

Therapie: Clonazepam 0,2-0,3-0,3 mg;

Phenobarbital 15-0-15 mg;

Bisolvon 3 x 1 ml;

Symbioflor I 10 Tropfen zur Prophylaxe;

D-Fluorette 500 mg.

Plasmaspiegel um 10.00 Uhr:

Clonazepam: 28 ng/ml;

Phenobarbital: 21 µg/ml.

3. Untersuchungstag: Alter 12 Monate.

EEG ohne hypersynchrone Aktivität, keine konstante Seitendifferenz, keine Herdhinweise. Altersentsprechendes EEG.

Gewicht 6530 g, Länge 70 cm, KU 43 cm.

Therapie: Clonazepam 0,4-0,4-0,4 mg;

Phenobarbital 15-15-15 mg;

Symbioflor I wie oben;

D-Fluorette 500 mg.

Plasmaspiegel um 10.00 h:

Clonazepam: 28 ng/ml;

Phenobarbital: 15 µg/ml.

Patient Nr. 3, A.-C. F.

Diagnosen:

1. Petit mal vom zentrenzephalen Typ,

2. Verdacht auf Muscle-Eye-Brain-Disease (neues genetisches Syndrom) mit kongenitaler

Muskeldystrophie, zunehmender Hirnatrophie und schwerer konnataler Myopie

(Myopia magna, Strabismus convergens, Nystagmus, Opticusatrophie),

3. schwerer psychomotorischer Entwicklungsrückstand,

4. Verhaltensauffälligkeiten (Autoaggression, Schreien).

Kurzanamnese und hauptsächliche Befunde:

Erstes und einziges Kind einer gesunden 24jährigen Frau, normale Schwangerschaft, Geburt ohne Auffälligkeit 2 Wochen nach ET. Seit Geburt eine starke geistige Behinderung und eine schwere Myopie (rechts ca. -20 dpt, links ca. -24 dpt) bekannt. Bis zum Alter von 2 Jahren liegen keine weiteren Befunde vor, da die Mutter vorher in Rumänien lebte.

Mit zwei Jahren lassen sich folgende Befunde erheben:

asymmetrischer Turricephalus, hoher Nackenhaaransatz, Mongolenfalte beidseits, eingesunkene Nasenwurzel. Mikrognathie, kuppelförmiger hoher Gaumen, kleine, unförmige, angewachsene Ohren, Kurzhals, kurze Hände, pastöse Haut, überstreckbare Gelenke. Psychomotorischer Entwicklungsrückstand mit negativem optico-fazialem Reflex (ROF), positivem Fußgreifreflex, Nystagmus bei Fixation, abnormen Lagereaktionen (posturales Alter unter dem 6. Lebensmonat). Autoaggressives Kopfschlagen mit der Hand.

Somatometrische Werte im Normbereich. Diskrete, letztlich nicht ganz geklärte Muskeldystrophie bei erhöhter LDH (432 U/l), CPK (341 U/l) und Aldolase (5,9 U/l; normal kleiner als 3,1 U/l). Kraniales Computertomogramm (CCT): stark erweitertes Ventrikelsystem, Verschmächtigung des Markmantels. Hören eingeschränkt durch Transmissionsstörung im Hirnstamm (objektiviert durch ERA). Sehen stark eingeschränkt bei beidseitiger Opticusatrophie, hochgradiger Myopie und Strabismus convergens.

EEG und Anfallsgeschehen:

Klinisch imponierten die Anfälle als Schleuderbewegungen der Arme nach dorsal-kranial bei aufgerissenen Augen mit postikaler Unruhe oder auch Nachschlaf. Sie traten bisweilen mehrmals täglich auf. Das EEG (vor und unter anticonvulsiver Therapie) zeigte generalisierte hypersynchrone Aktivität mit poly-spike-wave-Komplexen, sharp-slow-wave-Komplexen und irregulären spike-wave-Komplexen (links betont), welche teilweise wie eine teilsynchronisierte Hypsarrhythmie wirkten. Die EEG-Diagnose lautete: Petit mal-Variante zentrenzephaler Genese.

Therapie und Verlauf:

Eine Beherrschung des Anfallsgeschehens gelang unter Ethosuximid, Phenobarbital und Clonazepam, deren Plasmaspiegel stets im Normbereich lagen. Unter der anfänglichen Monotherapie mit Ethosuximid war das Anfallsleiden nicht zu kontrollieren. Die sonstige Therapie bestand in einer Entwicklungstherapie nach Vojta, wodurch sich die Koordination leicht besserte,

Am Tag der Untersuchung: Alter 44 Monate.

EEG mit oben beschriebenem Anfallsmuster.

Therapie: Ethosuximid 100-100-100 mg.

Gewicht 12,9 kg, Länge 95,3 cm, KU 50 cm.

Plasmaspiegel: wenige Tage zuvor kontrolliert unter gleicher Medikation, im Normbereich.

Patient Nr. 4, M. Hg.

Diagnosen:

1. Myoklonisch-astatischer Petit mal ab dem 21. Lebensmonat,
2. nicht klassifizierbares Dysmorphiesyndrom,
3. psychomotorischer Entwicklungsrückstand,
4. Myopie, Nystagmus,
5. Hochttonabfall und leichte Schalleitungsschwerhörigkeit.

Kurzananamnese und hauptsächliche Befunde:

Fünftes Kind einer 28jährigen V-Para. Die älteren Geschwister sind alle gesund. Schwangerschaft kompliziert durch Gestose; in Mens VIII "wilde Wehen", deshalb eine Woche stationäre Aufnahme. Gelegentlicher Alkoholismus der Mutter während der Schwangerschaft. Spontangeburt zum ET aus Kopflage; Fruchtwasser grün, Appgar 8, 10, 10; Gewicht 3080 g, Länge 51 cm, KU 35 cm.

Entwicklung auffällig seit Geburt: Trinkschwäche, schlechtes Saugen, häufiges Verschlucken. Fortbewegung durch Seitwärtsrollen mit 12 Monaten, gezieltes Greifen mit 12 Monaten, Ellbogenstütz mit 15 Monaten. Häufiges Schreien bis zu zyanotischer Hautverfärbung ohne Bewußtlosigkeit und ohne Anhaltspunkte für Krampfanfälle. Nystagmus seit dem 6. Monat bekannt.

Mit 19 Monaten guter AZ und EZ, starke Hypersalivation, Rhinitis (bei bekannten chronisch-rezidivierenden Infekten der oberen Luftwege), Länge 80 cm, Gewicht 8500 g, KU 45 cm, internistischer Befund regelrecht. Dysmorphien: verbreiterte Nasenwurzel, evertierter Nasenboden mit verbreitertem Septum, Prognathie, verstrichenes Philtrum, schmales, lateral invertiertes Lippenrot, Uvula bifida, Mikrodentie, dysplastische Ohren beidseits, Mamilen nach lateral verschoben, untere Thoraxapertur symmetrisch evertiert, Nabelhernie bei leichter Rectusdiastase, kleiner Dermal sinus, häutige Ringbildung um die Peniswurzel, Überstreckbarkeit aller Gelenke, "Waschfrauenrelief" der Palmae und Plantae, tiefer Daumenansatz beidseits.

Posturales Entwicklungsalter 4-6 Monate, Fußgreifreflexe mit kurzer Flexion beidseits, Galantreflex schwach +, optico- und akustico-faziale Reflexe negativ. Strabismus convergens; Fixationsnystagmus. Chaotische, ungezielte Beweglichkeit. Keine pathologischen Lagereaktionen im Sinne einer Cerebralparese.

Alle Laborparameter (insbesondere Aminosäuren) im Normbereich. Röntgen: Schädelindex 43,5 (Dolichocephalus). Chromosomenanalyse normal. Hörprüfung: geringe Schalleitungsschwerhörigkeit beidseits (ca. 20 dB), zusätzlich Hochtonanfall. Beidseitige Myopie, zusätzliche Visuseinschränkung durch Nystagmus.

EEG und Anfallsleiden:

Bis zum Alter von 21 Monaten keine Anzeichen hypersynchroner Aktivität im EEG, keine klinischen Anfälle. Ab dem 21. Monat fällt den Eltern häufiges "Erschrecken" auf (ca. fünfmal täglich). Im EEG ab diesem Zeitraum Nachweis von hypersynchroner Aktivität in Form von generalisierten 3/sec.-spike-wave- und poly-spike-wave-Komplexen, weiterhin steile Wellen und Spitzen und hochgespannte Delta-Wellen (einer Hypsarrhythmie teilweise ähnlich).

Therapie und Verlauf:

Die Therapie bestand zunächst in Barbexaclonum, das wenig anschlug, weshalb auf Valproinat umgestellt wurde, das später noch mit Clonazepam kombiniert wurde. Eine Beherrschung des Anfallsleidens erschien unter dieser Therapie im Alter von 3 1/4 Jahren noch nicht gesichert, wenngleich es gebessert war (mehrere Tage anfallsfrei). Neben den Anticonvulsiva bestand die Therapie in der Entwicklungstherapie nach Vojta und dem Versuch der gezielten Beeinflussung der unkoordinierten Motorik.

1. Untersuchungstag: Alter 20 Monate.

EEG normal, lediglich eine für das Alter etwas auffällige 10/sec.-Rhythmik fällt auf.

Gewicht 8560 g, Länge 81 cm, KU 45 cm.

Therapie: keine.

2. Untersuchungstag: Alter 26 Monate.

EEG vom Intervallcharakter eines myoklonisch-astatischen Petit mal.

Gewicht 9800 g, Länge 84,5 cm, KU 45 cm.

Therapie: Barbexaclonum 25-25-25 mg.

Plasmaspiegel um 10,00 Uhr: Phenobarbital 30 µg/ml.

Patient Nr. 5, D.-L. L.

Diagnosen:

1. BNS-Anfallsleiden,
2. perinatale Hirnschädigung mit spastischer Tetraplegie und Mikrocephalie,
3. Eisenmangelanämie,
4. rezidivierende Infekte,
5. Verdacht auf Soorgranulome (DD: Histiocytosis X),
6. Zustand nach Scabiesrezidiv.

Kurzanamnese und hauptsächliche Befunde:

Erstes Kind einer 21jährigen I-Para. Fraglicher Drogen- und Alkoholabusus in der Schwangerschaft. Anfänglich unkomplizierte Schwangerschaft, 1 1/2 Wochen vor dem ET Nierenschmerzen, einige Tage vor der Entbindung Thrombose (Lokalisation nicht Erinnerung). Nach der Blasensprengung Austritt grünlichen Fruchtwassers, Sectio wegen fehlender Wehentätigkeit.

Neugeborenes: Wegen Aspiration 15 Minuten lang klinisch tot, jedoch erfolgreich reanimiert. Gewicht 3150 g, Länge 50 cm. Mit 11 Wochen Auftreten einer Dyspepsie, Diagnose einer Hirnatrophie, Grand mal-Epilepsie und Mikrocephalie. In der Folgezeit immer wieder Infekte, Soor, Dermatitis, Scabies.

Befund mit 10 Monaten: Guter AZ und EZ. Länge 69 cm, Gewicht 7050 g, KU 41 cm, Mikrocephalie, im CCT ausgedehnte Gewebsschädigung beider Gehirnhemisphären mit bilateraler Thalamusnekrose und hochgradiger Erweiterung des Ventrikelsystems. Kein Fixieren, keine Suchbewegungen der Bulbi, keine Lichtreaktion, da praktisch pausenlos BNS-Anfälle, HNO-Status regelrecht, Zahnleiste verbreitert, keine Dentition. Internistischer Status regelrecht, ebenso Genitale.

Keinerlei Spontanaktivität, Lageschablone der Tetraspastik mit Arm-Henkelstellung und Spitzfußstellung, keine Kopfhebung in Bauchlage, alle Lagereaktionen abnorm mit steifer Streckhaltung der Extremitäten. Posturales Entwicklungsalter nicht feststellbar.

Labor: Hypochrome Anämie, Leucocytose von 13.200, BKS 14/47, Leberenzyme im Normbereich, Aminosäurenscreening im Normbereich, ERA normal, in VECF leicht verminderte Potentiale; Hyperopie und Verdacht auf beidseitige Opticusatrophie.

EEG und Anfallsleiden:

Das EEG wurde von einer kontinuierlichen, generalisierten, an Spitzenpotentialen reichen Hypsarrhythmie mit parieto-occipitaler Betonung beherrscht. Klinisch imponierten die Krämpfe als ständige, manchmal Minuten anhaltende Anfälle mit Arm-Schleuderbewegungen und Kopfbewegungen im Stile von Salaamkrämpfen, aber auch in Einzelkrämpfen. Teilweise waren die Anfälle auch durch äußere Reize auslösbar. Eine Vojta-Physiotherapie mußte daher abgebrochen werden.

Therapie und Verlauf:

Die Therapie beinhaltete zunächst die herkömmliche Kombination aus Clonazepam (Rivotril) 3 x 0,6 mg und Phenobarbital 3 x 15 mg. Unter dieser Medikation konnte jedoch keine Besserung erzielt werden. Aus diesen Gründen wäre eine ACTH-Kur indiziert gewesen, die aber wegen rezidivierender Infekte (Soor, Varizellen, Otitiden und Rhinitiden) ständig verschoben werden mußte. Sie konnte am Kinderzentrum nicht mehr durchgeführt werden.

Zum Zeitpunkt der Untersuchung: Alter 12 Monate.

EEG mit Hypsarrhythmie wie oben beschrieben.

Gewicht 7500 g, Länge 70,5 cm, KU 42 cm;

Therapie: Clonazepam 0,6-0,6-0,6 mg;

Phenobarbital 7,5-0-7,5 mg;

Pädiathrocin 3 x 2,5 ml;

Mucosolvan 2 x 2,5 ml;

D-Fluorette 500 mg.

Plasmaspiegel nicht vorhanden, kurz vor der Untersuchung jedoch für beide Anticonvulsiva im Normbereich.

Patient Nr. 6, N. K.

Diagnosen:

1. Myoklonisch-astatischer Petit mal (Lennox-Syndrom),
2. schwere perinatale Hirnschädigung bei Zustand nach Frühgeburt in der 34. SSW mit postpartalen Komplikationen,
3. psychomotorischer Entwicklungsrückstand,
4. Cerebralparese vom gemischten Typ (Spastik und Athetose) im Tetrasyndrom,
5. Strabismus convergens alternans, Hyperopie.

Kurzanamnese und hauptsächliche Befunde:

Erstes Kind einer 26jährigen Mutter, das nach normalem Schwangerschaftsverlauf in der 34. SSW spontan geboren wurde. Stinkendes Fruchtwasser, Apgar 9,10,10. Frühgeburtliche Ateminsuffizienz.

Neugeborenes: Gewicht 1740 g, Länge 42 cm, KU 30 cm. Postpartaler Ikterus (4. Lebenstag: Bilirubin 11,2 mg%) und Anämie (3,17 Mio. Erythrocyten) bei identischen Blutgruppen von Mutter und Kind (B Rh +) und negativem Coombs-Test. Gute Erholung unter Fototherapie und im Inkubator. Entlassung in der 7. Woche nach Geburt mit Gewicht von 2980 g.

Bei Untersuchung im 6. Lebensmonat auffällige Lagereflexe mit Strecktendenz, Kopfschiefhaltung, kein konstanter Blickkontakt. Im EEG bereits deutlicher Focus links fronto-präcentro-parietal, Verlangsamung rechts seitlich hinten, Hydrocephalus internus mit computertomographisch erweiterten Seitenventrikeln und zentraler bzw. kortikaler Atrophie.

Somatometrische Entwicklung zunächst im unteren Normbereich mit einem niedrigen Körpergewicht von 10,7 kg mit 2 1/4 Jahren, dann deutlich unter der Norm mit 12,5 kg im Alter von 3,5 Jahren, was mit einer Dystrophie gleichbedeutend ist. Internistischer Status unauffällig. Neurostatus: Komplette Symptomatologie einer spastischen Diparese mit athetotischer Zusatzkomponente. Alle Lagereaktionen abnormal. Fortbewegung im Alter von 2 1/4 Jahren nur mittels Robben.

Alle Laborparameter einschließlich Aminosäurescreening im Normbereich, normales peripheres Hörvermögen (ERA); Hyperopie und Strabismus convergens alternans, sonst normales peripheres Sehvermögen mit vermutlich eingeschränkter Rinden-sehtüchtigkeit (VECP).

EEG und Anfallsgeschehen:

Bilateral synchrone Aktivität (steile Wellen und Spitzen) über allen Hirnabschnitten, welche sporadisch auftritt (dazwischen immer wieder normale EEGs). Mit 2 1/4 Jahren äußert sich das Anfallsgeschehen selten und oft nur in einem "verträumten Ausdruck" mit relativ diskreten Zuckungen der Arme. Das EEG entspricht zu diesem Zeitpunkt am ehesten einem myoklonisch-astatischen Petit mal (meist im anfallsfreien Intervall).

Therapie und Verlauf:

Da das Anfallsgeschehen im Alter von 2 1/4 Jahren mit einer täglichen Dosis von 187 mg Primidon gut zu beherrschen war, konnte das Medikament zunächst allmählich reduziert und mit 35 Monaten ganz abgesetzt werden. Die sonstige Therapie bestand in der Physiotherapie nach Vojta, die unter anderem auch wegen der Unzuverlässigkeit der Eltern von nur mäßigem Erfolg war.

Am Untersuchungstag: Alter 30 Monate.

EEG: siehe obige Beschreibung.

Gewicht 11,0 kg, Länge 86 cm, KU 46 cm.

Therapie: Primidon 62,5-0-62,5 mg;

Nasivin wegen HNO-Infekt nach Bedarf;

D-Fluorette 500 mg.

Plasmaspiegel: nicht vorhanden.

Patient Nr. 7, N. B.

Diagnosen:

1. Myoklonisch-astatischer Petit mal (DD: Pyknolepsie).
2. minimale cerebrale Bewegungsstörung (dyskinetischer Formenkreis),
3. leichte psychomotorische Entwicklungsverzögerung,
4. Myopie,
5. Verdacht auf intrauterine Hirnschädigung.

Kurzanamnese und hauptsächliche Befunde:

Erstes Kind einer II-Para, Schwester gesund. Schwangerschaft außer einer Infusionsbehandlung wegen Hyperemesis in Mens III unauffällig. Geburt 8 Tage nach ET spontan aus Kopflage.

Neugeborenes: Länge 50 cm, Gewicht 3650 g, KU 34 cm, Apgar 8,10,10. In der Neugeborenenzeit passagere Hyperbilirubinämie mit Maximalwert von 12,7 mg%.

Frühkindliche Entwicklung: Motorische Entwicklung leicht verzögert (freies Stehen mit 15 Monaten, freies Laufen mit 18 Monaten), sprachliche Entwicklung deutlich verzögert (erstes Wort mit 24 Monaten).

Mit 7 10/12 Jahren: Klinisch-internistisch unauffällig, breite Zahnleiste, hoher Gaumen, akzessorische Brustwarze rechts, verstrichenes Philtrum, Sandalenlücke beidseits, leichte Klinodaktylie des 4. und 5. Fingers beidseits, Brachydaktylie von D 5 links mit Brachymesophalangie, Klinodaktylie der 4. Zehe beidseits.

Neurostatus: Keine pathologischen Reflexe, schwerfällige Diadochokinese der Hände und Zunge, unsichere Ausgleichsbewegungen bei Retropulsion im Langsitz, insgesamt unruhig, im Stehen Bajonethaltung beider Hände, Arme verfallen in Beugeschablone; unsicherer Einbeinstand, dyskinetisch verwachsene Sprache; deutliche Konzentrationsschwierigkeiten.

Laborparameter alle im Normbereich (insbesondere Aminosäurenscreening), normales peripheres Hörvermögen (ERA), Myopie von ca. -2 dpt beidseits.

Anfallsgeschehen und EEG:

Die Anfälle, die seit dem 5. Lebensjahr beschrieben wurden, waren klinisch relativ schwierig zu beobachten. Letztlich fielen sie häufig nur durch sekundenlange geistige Abwesenheit auf, welche teilweise mit einer Fortsetzung von nicht mehr sinnvoll erscheinenden Bewegungen einherging. Sie traten gehäuft in Aufregung auf. Fokale Begleitsymptome fielen nicht auf. In früheren Krankenakten waren jedoch massive Myoklonien beschrieben worden. Mit 7 10/12 Monaten zeigte das Schlaf- und Wach-EEG eine multifokale hypersynchrone Aktivität mit Ausgang oft von den mittleren Hirnabschnitten, die sich meist über die temporalen und kontralateralen mittleren Hirnabschnitte ausbreitete und generalisierte. Die seltenen Anfalls-EEGs zeigten spike-wave-Komplexe, Spitzen und hochgespannte 3-6/sec.-Wellen. Insgesamt entsprach das EEG-Muster am ehesten einer myoklonisch-astatischen Epilepsie.

Therapie und Verlauf:

Ab dem 5. Lebensjahr wurde zunächst nur Primidon gegeben, dann eine Kombination aus Valproat und Primidon. Valproat wurde wegen der Entwicklung eines EEG-Befundes im Sinne einer myoklonisch-astatischen Epilepsie ohne negative Auswirkungen abgesetzt (mit knapp 7 Jahren).

Am Untersuchungstag: Alter 84 Monate (7 Jahre).

EEG mit dem Befund eines myoklonisch-astatischen Petit mal.

Gewicht 22,5 kg, Länge 123 cm, KU 49,5 cm.

Therapie: Primidon 125-62,5-125 mg.

Plasmaspiegel: am Untersuchungstag um 10.00 Uhr:

Phenobarbital 18 µg/ml;

Primidon 10 µg/ml.

Patient Nr. 8, M. K.

Diagnosen:

1. BNS-Anfallsleiden, Z. n. erfolgloser ACTH-Kur,
2. Zustand nach Asphyxie bei Zwillingsgeburt (2. Zwillings),
3. spastische Tetraplegie,
4. Mikrocephalie mit massiver Erweiterung des Ventrikelsystems,
5. Eisenmangelanämie,
6. rezidivierende Harnwegsinfekte.

Kuranamnese und Befunde:

Unkomplizierte erste Schwangerschaft einer Zwillingsgeburt. M. ist das 2. Zwillingskind, die Schwester ist gesund. Geburt 5 Tage vor ET aus Steißlage mit Manualhilfe nach Bracht. Gewicht 2930 g, Länge 50 cm, KU 35 cm, Apgar 4,?,7. Sofortige Beatmung wegen Asphyxie, eine Woche postpartal maschinell beatmet. Ab dem ersten Lebenstag Neugeborenenkämpfe, fehlender Saug- und Würgreflex.

Mit 2,5 Monaten befriedigender AZ und EZ. Länge 54 cm, Gewicht 4450 g, KU 38 cm; keinerlei Fixieren, keine Spontanreaktionen, Verbreiterte Alveolenleiste, Retrognathie. Internistischer Status regelrecht. Alle Lagereaktionen abnorm, soweit auswertbar bei ständigen BNS-Anfällen. Auch sonstiger Reflexstatus hochpathologisch (Handgreifreflex nur rechts schwach auslösbar, Galantreflex fehlend, RAF und ROF fehlend, Saugreflex schwach).

Alle Laborparameter im Normbereich bis auf eine mäßige hypochrome Anämie und eine BKS von 28/62 mm bei rezidivierenden Infekten (Atmungstrakt, Harnwege). Aminosäurenscreening regelrecht. Im Echoencephalogramm massive Erweiterung des Ventrikelsystems. Die ERA zeigt eine Schalleitungsschwerhörigkeit beidseits bei vermuteter Hirnstammläsion. Opticusatrophie und keinerlei visuell evozierte Potentiale. Röntgenaufnahmen des Schädels normal.

EEG und Anfallsgeschehen:

Die kleine Patientin litt praktisch seit Geburt an ständigen Anfällen, die sich klinisch in wechselnd langen, bisweilen Minuten dauernden Krämpfen mit Armstrecken, Erstarren, postiktischem Schreien und einer Zyanose äußerten. Im EEG fand sich fast kontinuierlich, auch unter Therapie, eine im Schlaf synchronisierte Hypsarrhythmie.

Therapie und Verlauf:

Eine anfängliche Therapie mit Clonazepam allein, dann zusätzlich mit Phenobarbital brachte keine Besserung. Daher wurde nach Absprache mit den Eltern im Alter von 8 Monaten eine ACTH-Kur durchgeführt, die sich über 6 Wochen erstreckte und ebenfalls keine signifikante Besserung brachte. Die Nachbehandlung mit Dexamethason dauerte bis zum 14. Lebensmonat.

Das Persistieren der Krampfanfälle, die zunehmende Tetraspastik und die zunehmende Unfähigkeit zur oralen Nahrungsaufnahme verschlimmerten das Krankheitsbild zunehmend. Im Alter von 18 Monaten verstarb das Kind unter dem Bild einer akuten respiratorischen Insuffizienz, nachdem es bereits vorher zwei Anfälle von Ateminsuffizienz (mit 15 und 18 Monaten) überlebt hatte.

Am 1. Untersuchungstag: Alter 10 Monate.

EEG: siehe obige Beschreibung.

Gewicht 7050 g, Länge 70,5 cm, KU 43 cm.

Therapie: Dexamethason 2,25 mg/die;

Bactrim 2 x 2,5 ml;

Phenobarbital 7,5-15-15 mg;

Mucosolvan 2 x 2,5 ml;

Echinacin 3 x 30 Tr.;

Pimafucin 5 x 1 ml;

D-Fluorette 500 mg.

Plasmaspiegel: Phenobarbital 19 µg/ml (um 10.00 h).

Am 2. Untersuchungstag: Alter 13 Monate.

EEG im anfallsfreien Intervall (dieses dauerte jedoch nur kurze Zeit).

Gewicht 7900 g, Länge 76 cm, KU 46 cm.

Therapie: Dexamethason 1 mg jeden 2. Tag;

Clonazepam 0,5-0,5-0,5 mg;

Phenobarbital 15-15-15 mg;

Fluimucil 2 x 1/2 Beutel;

Ferro 66 4 x 2 Tr.;

D-Fluorette 500 mg.

Plasmaspiegel am Untersuchungstag um 10.00 Uhr:

Clonazepam 21 ng/ml;

Phenobarbital 19 µg/ml.

Patient Nr. 9, M. M.-S.

Diagnosen:

1. BNS-Anfallsleiden, später Übergang in einen myoklonisch-astatischen Petit mal,
2. Zustand nach postnatalem Atemnotsyndrom, Ventrikelblutung und Hyperbilirubinämie bei Zwillingsfrühgeburt (2. Zwilling),
3. hochgradige Ventrikelerweiterung,
4. spastische Diparese,
5. zentrale Sehstörung,
6. schwere psychomotorische Retardierung.

Kurzanamnese und hauptsächliche Befunde:

Geburt als 2. Zwillings einer 21jährigen Mutter, bisher Nullipara. Schwangerschaft kompliziert durch Hyperemesis in den ersten Monaten und leichte Blutungen in Mens IV. Geburt in der 32. SSW spontan aus Kopflage. 1. Zwillings völlig gesund.

Neugeborenes: Gewicht 1600 g, Länge 43 cm, KU 30 cm, Apgar 6,7,8. Wegen eines Atemnotsyndroms maschinelle Beatmung bis zum 8. Lebenstag; am 2. Lebenstag Ventrikelblutung und Lungenblutung sowie Hyperbilirubinämie (am 6. Lebenstag 10,5 mg%). Ab dem 3. Tag cerebrale Anfälle bekannt, Entlassung in der 8. Woche, von Beginn an retardierte Entwicklung. Behandlung mit Krankengymnastik nach Bobath, später nach Vojta.

Befunde mit 10 Monaten: Gewicht 8,5 kg, Länge 74,5 cm, KU 44,5 cm. Abgesehen von Nabelhernie keine Dysmorphien und keine internistischen Auffälligkeiten. In Spontanmotorik retardiert: keine Hand-Auge-Koordination und Hand-Mund-Koordination. Gelegentlicher Opisthotonus. Kein Stütz möglich. Vokalisation besteht aus undifferenzierten, offenen Lauten.

Neurostatus: Alle Muskeleigenreflexe gesteigert bis zur klonischen Antwort, Hand- und Fußgreifreflexe fehlend, Handwurzelreflex beidseits +, suprapubischer Reflex mit inkonstanter Strecktendenz; gekreuzter Streckreflex mit beidseitiger Strecktendenz, Fersenreflexe in neonataler Intensität, Galantreflex beidseits schwach positiv, RAF +, ROF -, Rossolimo beidseits +, alle Lagereaktionen nach Vojta abnorm.

Alle Laborparameter im Normbereich, normales peripheres Hörvermögen (ERA), VECF links normal, rechts leicht verzögerte Leitung (bei leichtem Astigmatismus), aber ohne Anzeichen für eine Rindenblindheit. Augenärztlich ansonsten Normalbefund. Im Echoencephalogramm hochgradige symmetrische Seitenventrikelverbreiterungen, mittelgradige Erweiterung des 3. Ventrikels.

EEG und Anfallsgeschehen:

Bereits kurz nach der Geburt äußerte sich das Anfallsgeschehen in multiplen Zuckungen der Arme und Beine (blitzartige Krämpfe). Ab dem 11.-12. Monat wandelte sich das klinische Anfallsmuster, es wurden vor allem tonische Anfälle mit Abstreckung beider Arme beobachtet (Dauer ca. 5-20 sec.) Im EEG war mit der Wandlung im klinischen Bild ein Verschwinden der Hypsarrhythmie zugunsten einer irregulären poly-spike-wave-, sharp-slow-wave- und spike-wave-Aktivität zu beobachten. Auch vereinzelte Spitzen waren zu sehen. Diese Aktivitäten waren meist multifokaler Genese, zumeist rechts occipital beginnend ohne Generalisierung, oder auch links fronto-präcentro-temporal mit größerer Ausbreitungstendenz nach occipital.

Therapie und Verlauf:

Neben der physiotherapeutischen Betreuung nach Vojta stand die Behandlung der Epilepsie ganz im Vordergrund. Bei Vorherrschen der Hypsarrhythmie wurde das Anfallsgeschehen mit Clonazepam ($3 \times 0,4$ mg/d) gut eingedämmt (mit 10 Monaten). Kurz darauf, mit etwa 11 Monaten, wurde die Therapie auf Barbexaclonum umgestellt und bis auf 62,5 mg/d gesteigert. Unter dieser Therapie konnte das Anfallsleiden bis zur Entlassung im Alter von 13 Monaten nicht befriedigend gebessert werden, es bestanden weiterhin bis zu 20 Sekunden dauernde Strecken hypersynchroner Aktivität in Form irregulärer spike-wave- und poly-spike-wave-Komplexe über den bekannten Regionen.

Am 1. Untersuchungstag: Alter 11 Monate.

Im EEG das Bild einer BNS-Epilepsie im anfallsfreien Intervall.

Gewicht 8850 g, Länge 74,5 cm, KU 43,5 cm.

Therapie: Clonazepam 0,4-0,4-0,4 mg;

Bisolvon 2 x 1 ml;

Nasivin 3 x 1 tgl.;

Babix Inhalat 2 x 1;

D-Fluorette 500 mg.

Plasmaspiegel um 10.00 h: Clonazepam 57 ng/ml.

Am 2. Untersuchungstag: Alter 13 Monate.

EEG-Befund wie oben beschrieben (nach 11. Lebensmonat).

Gewicht 8620 g, Länge 75,2 cm, KU 43,8 cm.

Therapie: Barbexaclonum 12,5-12,5-25 mg;

Babix Inhalat;

D-Fluorette 500 mg.

Plasmaspiegel um 10.00 h: Phenobarbital 19 µg/ml.

Patient Nr. 10, M. Hb.

Diagnosen:

1. BNS-Anfallsleiden mit tonischen Anfällen in Form von kaudalen Bulbusbewegungen,
2. Zustand nach Risikoschwangerschaft, Sectio in der 35. SSW und Atemnotsyndrom,
3. spastische Diparese im Tetrasyndrom aus dem hypotonen Formenkreis,
4. Mikrocephalie,
5. Verdacht auf zentrale Blindheit,
6. psychomotorische Entwicklungsstörung.

Kurzanamnese und hauptsächliche Befunde:

Erstes Kind einer 28jährigen I.Para. Schwangerschaft zunächst unkompliziert.

In der 34. SSW wegen Wehennachweis im Kardiotokogramm Gabe von Fenoterol und Cerclage. In der 35. SSW kindliche Herzfrequenz bei 80/Min.; daher Sectio.

Neugeborenes: Gewicht 2190 g, Länge 47 cm, KU 32 cm, Apgar 10,10,9. Stationäre Behandlung bis zum 1. Lebensmonat wegen Atemnotsyndrom, Verdacht auf Neugeborenenroseola und Hyperbilirubinämie.

Mit 2-3 Monaten fiel den Eltern erstmals "Zusammenschrecken", "Panik" im Ausdruck der Augen, Schreien, ein Heben der Hände vor die Brust und ein Armrudern auf. Weiterhin fehlende Fixation, jedoch Blickwendung auf Ansprache (ab dem 8. Lebensmonat).

Mit 10 Monaten findet man ein Mädchen in gutem AZ und EZ. Länge 70 cm, Gewicht 8250 g, KU 43,5 cm. Keine Dysmorphien. Internistischer Status regelrecht. Rectus-diastase und Hüftabspreizhemmung bei etwa 45 Grad von der Mittellinie.

Neurostatus: Hypotone Muskulatur, alle Lagereaktionen nach Vojta abnorm mit Schulterretraktion, steifer Armbeugung, Faustschluß und steifer Beinstreckung. Posturales Alter maximal 6 Wochen. Greifreflexe beidseits in fast neonataler Intensität. Handwurzel- und Fersenreflexe beidseits auslösbar, Galantreflex nicht auszulösen, Rossolimo-Reflex beidseits +, Saugreflex schwach auslösbar, RAF +, ROF nicht auslösbar, Rooting nach kranial und kaudal schwach auslösbar.

Labormedizinisch alle Werte im Normbereich, insbesondere das Aminosäurescreening. Unspezifische Erhöhung der Alpha-2-Fraktion auf 14,6% ohne sonstige Hinweise auf einen Entzündungsprozeß. Im Echoencephalogramm stark erweiterte Seitenventrikel. In ERA und VECP regelrechte Transmissionszeiten. Im Röntgenbild keine Hinweise auf kongenitale Hüftluxation.

EEG und Anfallsgeschehen, Therapie und Verlauf:

Im EEG kontinuierliche, generalisierte, an Spitzenpotentialen arme Hypsarrhythmie, die teilweise synchronisiert ist. Dazwischen folgen selten Strecken von normalem EEG ohne Hypsarrhythmie. Selten auch schlaftypische Elemente in Form von K-Komplexen oder Sigma-Schlafspindeln. Klinisch imponierten die Krämpfe als Blitz- und Salaam-Krämpfe (wie eingangs beschrieben). Die Therapie wurde mit 10 Monaten mit Clonazepam begonnen, wobei die Dosis bis zu 3 x 0,6 mg/d gesteigert wurde. Darunter erfolgte eine sofortige klinische Besserung der Anfälle, jedoch ohne entsprechende Verbesserung im EEG.

Mit 10,5 Monaten waren erstmals Blickdeviationen zu beobachten, die mit 14-15/sec.-Rhythmisierungen einhergingen. Diese waren bisweilen auch mit tonischen Streckkrämpfen gekoppelt. Daher gab man zusätzlich Phenobarbital (3 x 7,5 mg/d). Diese Therapie brachte bis zur Entlassung keine Besserung. M. wurde erst nach einer ACTH-Kur mit 24 Monaten krampffrei bei Verdacht auf eine weiterbestehende akustische Reflexepilepsie. Die weitere Therapie bestand in der Physiotherapie nach Vojta und einer reizorientierten Verhaltenstherapie zur Verbesserung der sozialen Wahrnehmung (mit beachtlichem Erfolg).

Bei der Patientin wurden im Abstand von vier Wochen zwei Untersuchungen durchgeführt, wobei bei der ersten keine Therapie durchgeführt wurde:

1. Untersuchungstag: Alter 10 Monate

EEG: kontinuierliche, nur gelegentlich unterbrochene Hypsarrhythmie.
Gewicht 8250 g, Länge 70 cm, KU 43,5 cm.
Therapie: keine.

2. Untersuchungstag: Alter 11 Monate.

EEG wie oben beschrieben, kontinuierliche Hypsarrhythmie.
Gewicht 8200 g, Länge 70 cm, KU 43,5 cm.
Therapie: Clonazepam 0,5-0,5-0,5 mg;
Phenobarbital 7,5-7,5-7,5 mg.
Plasmaspiegel nicht vorhanden.

Patient Nr. 11, M. D.

Diagnosen:

1. BNS-Anfallsleiden, Zustand nach ACTH-Kur, BNS-Rezidiv mit Übergang in ein Lennox-Syndrom,
2. Zustand nach schwerer Asphyxie,
3. spastische Tetraplegie,
4. Mikrocephalie,
5. zentrale Blindheit,
6. schwere geistige Behinderung,
7. Phimose, Zustand nach Zirkumzision.

Kurzanamnese und hauptsächliche Befunde:

Zweites Kind einer 21jährigen II-Gravida und II-Para. Mutter vermutlich Alkoholikerin, zudem regelmäßige Einnahme von Primidon wegen eines nicht näher bekannten Anfallsleidens. Während der Schwangerschaft kein Alkohol-, jedoch nach wie vor Nikotinabusus, Primidon wurde abgesetzt. Spontangeburt aus der I. Hinterhauptslage in der 40. SSW, Fruchtwasser mekoniumhaltig und blutig verfärbt. Apgar-Scores 2,5,7. Primäre Reanimation durch Maskenbeatmung. Gewicht 3070 g, Länge 51 cm, KU 35 cm. Nach den ersten Lebensstunden unter anticonvulsiver Therapie keine Krampfanfälle mehr, soporöser Zustand, in den folgenden Tagen Apathie-Syndrom. Inkubatorpflege mit Sauerstoffzufuhr für drei Tage, Infusionstherapie, Hirnödembekämpfung. Nach der ersten Lebenswoche allmähliche Erholung unter Entwicklung einer zentralen Koordinationsstörung und Mikrocephalie.

Mit 5 Monaten unter ständiger anticonvulsiver Therapie findet man ein Kind mit schwerer Zerebralparese im Tetrasyndrom, Gewicht 5900 g, Länge 59 cm, KU 37,5 cm, in gutem AZ und EZ. Mikrocephalie, sonst keine Dysmorphien. Internistischer Status normal.

Neurostatus: Posturales Entwicklungsalter nicht bestimmbar, alle 7 Lagereaktionen nach Vojta pathologisch, ROF +, RAF negativ, Handgreifreflexe stark +, Fußgreifreflexe verzögert +, unauffälliger Muskeltonus, Galantreflex negativ, Babkin-Reflex negativ.

Echoencephalogramm mit symmetrischer hochgradischer Seitenventrikelverbreiterung. In der ERA normales peripheres Hörvermögen. Im CCT erweitertes Ventrikelsystem, Hydrocephalus internus e vacuo, Beginn einer porencephalen symmetrischen Umwandlung des Marklagers als Folge einer postpartalen Asphyxie (Befund mit 4 Monaten).

EEG und Anfallsgeschehen:

Im EEG finden sich mit 5 Monaten ein pathologisches Wach- und Schlaf-EEG mit multifokaler hypersynchroner Aktivität im Wachen, die sich in Form steiler Wellen über der linken Hemisphäre temporal mit Ausbreitungstendenz nach parietal und occipital darstellt, außerdem Foci fronto-temporal rechts und frontal links (unabhängig

voneinander). Weiterhin Krampfaktivität über der gesamten linken Hemisphäre in Verbindung mit klinisch beobachtbarem Zucken. Nach dem Einschlafen Übergang in teilsynchronisierte Hypsarrhythmie mit typischen Black out-Strecken. Keine schlaftypischen Elemente.

In den folgenden Monaten weitere Verschlechterung des EEG-Befundes mit generalisierter Hypsarrhythmie in Schlaf-, Müdigkeits- und Wach-EEG.

Klinisch äußerten sich die Anfälle in einem Zucken der Unterlippen und beider Arme, einem "Augenflackern" sowie typischen myklonischen Streck- und Beugekrämpfen der Arme (Hochreißen und Beugen).

Therapie und Verlauf:

Beginn der anticonvulsiven Therapie zunächst mit Phenobarbital (3 x 15 mg), ab dem 6. Lebensmonat mit Clonazepam (gesteigert bis auf 3 x 0,4 mg), bis zum 9. Monat ohne Erfolg. Nach dem Versuch einer ACTH-Kur nur vorübergehende Remission, nach Absetzen von ACTH und Dexamethason flackerte das Anfallsgeschehen wieder auf. Die sonstige Therapie bestand in der Krankengymnastik nach Vojta.

Am Untersuchungstag: Alter 5 Monate.

EEG: wie oben beschrieben (Beginn einer Hypsarrhythmie).

Gewicht 6140 g, Länge 59,5 cm, KU 38 cm.

Therapie: Phenobarbital 3 x 15 mg:

Spartocine 1 x 0,5 Beutel;

D-Fluorette 500 mg.

Plasmaspiegel nicht vorhanden, jedoch kurz zuvor im Normalbereich.

DANKSAGUNG

Der experimentelle Teil dieser Studie wurde ausnahmslos am Kinderzentrum München erarbeitet. Dem Direktor des Kinderzentrums, Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Theodor Hellbrügge, möchte ich an dieser Stelle herzlich danken für die Idee zu dieser Arbeit und die Förderung, die er ihr stets zukommen ließ.

Ganz besonders bin ich Herrn Prof. Alain Reinberg und seinem Mitarbeiter Dr. Francis Lévi an der Fondation A. de Rothschild in Paris zu Dank verpflichtet, in deren Equipe ich ein Jahr lang arbeiten durfte. Ich verdanke ihnen unzählige kritische Anregungen und Ideen, sowie eine gründliche Einführung in die Grundlagen und Auswertungsmethoden der Chronobiologie.

Die Studie wäre aber auch niemals zustandegekommen ohne die Teamarbeit meiner damaligen Kommilitonen Helmut Arbogast, Bernhard Kleiser und Dr. Bernhard Arbogast, die mit mir die Untersuchungen durchführten. Ferner seien stellvertretend für die Ärzte, Krankenschwestern und sonstigen Mitarbeiter des Kinderzentrums, die uns bei der Durchführung der Studie unterstützten, Herr Dr. W. Schiel und Herr Dr. R. Schmid, der Betreuer dieser Arbeit, genannt.

Schließlich möchte ich meiner Frau Claudia danken, die nicht nur bei einigen Untersuchungen kräftig mithalf, sondern mir auch sonst während der verschiedenen Entstehungsphasen der Arbeit beistand.

TABELLARISCHER LEBENS LAUF

19.07.1959	In Hof/Saale geboren.
1965 - 1969	Besuch der Grundschule (Wilhelmschule Hof).
1969 - 1978	Besuch des Jean-Paul-Gymnasiums Hof (humanistisch-neusprachlicher Zweig mit den Fremdsprachen Latein, Englisch und Französisch).
29.06.1978	Ablegen der Hochschulreifeprüfung.
1978 - 1980	Studium der Medizin an der Universität Regensburg
26.08.1980	Absolvieren der Ärztlichen Vorprüfung (Physikum).
1980 - 1982	Studium der Medizin an der Technischen Universität München.
1982 - 1983	Einjähriger Studien- und Forschungsaufenthalt als Stipendiat der französischen Regierung und des Deutschen Akademischen Austauschdienstes in Paris bei Prof. Alain Reinberg (Bereich Chronobiologie und Chronopharmakologie).
29.04.1983	Ablegen eines Diplôme d'Université de Chronobiologie der Universität Paris V (René Descartes).
1983 - 1985	Beendigung des Medizinstudiums an der Technischen Universität München.
23.05.1985	Approbation als Arzt.
seit Juli 1985	Tätigkeit am Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Akademie des Sanitäts- und Gesundheitswesens der Bundeswehr in München (Leiter PD Dr. Szinicz).

